



Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
PL 30 (Mannerheimintie 166)
00271 Helsinki
Puhelin: 029 524 6000
www.thl.fi

Ohjaus 2/2020

Elina Kolho, Outi Lyytikäinen, Jari Jalava

Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta



Terveiden ja
hyvinvoinnin laitos

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

ISBN 978-952-343-463-9 (verkkojulkaisu),
ISSN 2323-4172 (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-463-9>

Helsinki 2020

Sisältö

1	Ohjeen käyttötarkoitus.....	6
2	Tausta.....	6
3	Lainsäädäntö ja etiikka.....	7
4	Lyhenteet ja määritelmät.....	8
5	Moniresistenttien mikrobien diagnostiikka.....	10
6	Moniresistenttien mikrobien aiheuttamat infektiot ja esiintyvyys.....	11
6.1	<i>Staphylococcus aureus</i> ja MRSA.....	11
6.2	<i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i> sekä vankomysiiniresistenssi.....	12
6.3	<i>Escherichia coli</i> ja <i>Klebsiella pneumoniae</i> sekä ESBL- ja karbapenemaasituotto.....	13
6.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ja <i>Acinetobacter</i> -lajit sekä moniresistenssi.....	15
6.5	<i>Candida auris</i>	17
7	Tavanomaiset varotoimet.....	19
8	Torjunta akuutissairaaloissa ja -osastoilla.....	21
8.1	Osastojen, poliklinikoiden ja toimenpideyksiköiden ohjeistus.....	21
8.1.1	MDR-mikrobin kantaja vuodeosastolla.....	21
8.1.2	Epäily MDR-mikrobin kantajuudesta vuodeosastolla.....	21
8.1.3	Toiminta poliklinikalla.....	23
8.1.4	Toiminta toimenpideyksikössä (katso myös kappale 10).....	23
8.2	Sairaanhoitopiirin infektiorajuntayksikön toiminta.....	23
8.2.1	Altistusrekisteri.....	24
8.2.2	Kantajarekisteri.....	24
8.2.3	Epidemioiden tunnistaminen ja torjunta.....	25
8.3	Torjuntatoimet MDR-mikrobin aiheuttamassa epidemiassa.....	26
8.3.1	Uusia MDR-tapauksia löytyy seulonnassa, joka on tehty, kun MDR-mikrobi on löytynyt joko kliinisestä näytteestä tai seulontanäytteestä potilaalta, jota ei ole hoidettu kosketusvarotoimin.....	26
8.3.2	Toiminta, kun MDR-mikrobin aiheuttamia tartuntoja on tapahtunut useammassa kuin yhdessä potilashuoneessa (= laaja epidemia).....	26
8.3.3	Tartunnanjäljitys osoittaa tartuntoja tapahtuneen pitkän ajan kuluessa, mutta osataseulonta ei osoita epidemiaa.....	29
8.3.4	Seulontastrategian valinta laajassa ja/tai pitkittyneessä epidemiassa.....	30
8.3.5	Mikrobiologinen laboratorio ja epidemia.....	30
8.3.6	Epidemia ja tiedotusvälineet.....	30
8.4	Tartunnanjäljityksen työnjako.....	31
9	Torjuntatoimet pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavissa terveyden- ja sosiaalihuollon toimintayksiköissä.....	31
9.1	Torjuntatoimet muussa kuin kotiin rinnastettavassa yksikössä.....	31
9.2	Viljelynäytteiden otto endeemisessä pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavassa yksikössä.....	32
9.3	Pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavat MDR-kohorttiyksiköt.....	33

10	Kosketusvarotoimet.....	33
10.1	Kosketusvarotoimet vuodeosastolla	34
10.2	Fysioterapia, toimenpiteissä ja tutkimuksissa käynti sekä muu huoneen ulkopuolella käynti akuuttivuodeosastoilla.....	35
10.2.1	Fysioterapian ja muun kuntoutuksen toteuttaminen.....	35
10.2.2	Potilashuoneen ulkopuolella tapahtuvat toimenpiteet ja tutkimukset	36
10.2.3	Muu potilashuoneen ulkopuolella tapahtuva liikkuminen	36
10.3	Kosketusvarotoimien tarve muissa terveydenhuoltoon liittyvissä tilanteissa.....	36
10.3.1	Suunhoitoyksikkö	36
10.3.2	Kotihoito	36
10.3.3	Sairaalan ulkopuoliset kuljetukset	37
10.3.4	Ruumiinavaus	37
11	Puhdistus- ja kevennyshoidot	37
11.1	Puhdistushoito	37
11.2	Kevennyshoito	38
12	Henkilökunta.....	39
13	Kommentit ja korjausehdotukset	39
 Liitteet		
	Liite 1. Ohje moniresistenttien mikrobien diagnostiikasta.....	40
	Liite 2. Moniresistenttien mikrobien torjunta ja lainsäädäntö	72
	Liite 3. Potilasohjeet	76

1 Ohjeen käyttötarkoitus

Ohje on tarkoitettu ensisijaisesti sairaanhoitopiirien ja kuntien tartunnantorjunnasta vastaaville henkilöille ja sen tavoitteena on yhtenäistää moniresistenttien mikrobien torjuntaa Suomessa. Infektion torjuntatiimit soveltavat ohjetta ottaen huomioon paikalliset olosuhteet. Yhtenäisten moniresistenttien mikrobien torjuntatoimien tavoitteena on edesauttaa tasavertaisen ja turvallisen hoidon toteuttamista kaikkialla maassamme.

Moniresistenttien mikrobien torjunta on haasteellista. Sairaanhoitopiirin on huolehdittava, että sillä on käytävissä riittävästi infektioiden torjuntaan perehtyneitä asiantuntijoita varmistamaan moniresistenttien mikrobien torjunnan käytännön toteutuminen.

Moniresistenttien mikrobien torjunta koostuu hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisystä, mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä sekä tartunnantorjunnasta. Tässä ohjeessa käsitellään vain tartunnantorjuntaa.

2 Tausta

Moniresistentillä mikrobilla (MDR-mikrobi) tarkoitetaan sellaista mikrobia, joka on hankkinut resistenssin ominaisuuden sen aiheuttamien infektioiden hoidossa tavallisesti käytetyille mikrobilääkkeille (key antimicrobials). Moniresistentit mikrobikannat (MDR-kanta) ovat sopeutuneet resistenssimekanismien hankintaan, minkä seurauksena ne ovat usein vastustuskykyisiä myös muiden mikrobilääkeryhmien lääkkeille. Sairaaloissa mikrobilääkkeiden käyttö suosii MDR-kantojen leviämistä (selection pressure). Moniresistenteillä mikrobeilla voi olla myös muita ominaisuuksia, jotka lisäävät niiden kykyä levitä sosiaali- ja terveydenhuollon yksiköissä. Taudinaiheuttamiskyvyltään nämä mikrobit eivät pääsääntöisesti eroa vastaavista mikrobilääkeherkistä mikrobeista. Tässä ohjeessa käsiteltävät moniresistentit mikrobit ovat metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomysiinille resistentti *Enterococcus faecalis* tai *faecium* (VRE), laajakirjoisia beetalaktamaasientsyymejä (ESBL) tuottava *Escherichia coli* (ESBL-*E. coli*) ja *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-*K. pneumoniae*), karbapeneemiantibiootteja pilkkovia entsyymejä tuottava enterobakteeri (CPE), moniresistentti *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-*P. aeruginosa*), meropeneemille resistentit *Acinetobacter*-lajit (MDR-*Acinetobacter*) sekä *Candida auris* (*C. auris*).

Vaikka moniresistenttien mikrobien aiheuttamat infektiot eivät eroa vastaavien lääkeherkkien mikrobien aiheuttamista infektioista, niiden hoito vaikeutuu mikrobilääkevaihtoehtojen puuttuessa. Oikeaan osuvan mikrobilääkkeen aloituksen viivästyminen voi huonontaa hoitotuloksia. Hoitovaihtoehdot voivat olla myös tehottomampia kuin kyseisen mikrobien aiheuttaman infektion hoidossa yleensä käytetty mikrobilääke tai ne voivat puuttua kokonaan. Kolonisoituminen MDR-mikrobilla lisää hoitoon liittyvän infektion riskiä ja siten infektioiden ilmaantuvuutta. Moniresistenttien mikrobien leviämisen ehkäisyn epäonnistuminen johtaa hoitotulosten huononemiseen.

MDR-mikrobin kantajaksi voi tulla myös sairaaloiden ja muiden toimintayksiköiden ulkopuolella. Tartunnan voi esimerkiksi saada matkailun yhteydessä tai se voi olla elintarvikevälitteinen. Esimerkkejä hoitoyksiköiden ulkopuolella (avohoito, community) usein esiintyvistä MDR-mikrobeista ovat ESBL-*E. coli* ja MRSA. MDR-tartuntojen lisääntyminen terveydenhuollon ulkopuolella vaikeuttaa torjuntatoimia. Kaikkia MDR-mikrobien kantajia ei voida tunnistaa eikä kaikkia potilaita hoitaa kosketusvarotoimin. Resistenssin leviämisen torjunnan ja järkevän voimavarojen käytön välillä joudutaan etsimään tasapaino.

3 Lainsäädäntö ja etiikka

Tartuntatautilain mukaan moniresistenttien mikrobien seurannasta ja torjunnasta vastaa toimintayksikön johtaja. Johtajan on huolehdittava potilaiden, asiakkaiden ja henkilökunnan suojauksesta tartunnoilta käyttäen apunaan tartunnantorjunnan asiantuntijoita. Toimintayksikön on tartuntatautilain 36 § perusteella ilmoitettava THL:lle ja sairaanhoitopiirin kuntayhtymän tartuntataudeista vastaavalle lääkärille tiedot moniresistentin mikrobien aiheuttamasta epidemiasta tai sen epäilystä.

Tartuntatautilain 37 § perusteella sairaanhoitopiirin kuntayhtymä ylläpitää alueellista rekisteriä MDR-mikrobien kantajista näiden mikrobien esiintymisen seuraamiseksi, niiden leviämisen ehkäisemiseksi sekä rekisteriin merkittyjen henkilöiden oman mikrobilääkehoidon tarkoituksenmukaisuuden varmentamiseksi. THL, sairaanhoitopiirin kuntayhtymä tai kunta voi tehdä rekisterin myös MDR-mikrobien tartunnalle altistuneiksi epäillyistä henkilöistä silloin, kun se on epidemian torjumiseksi perusteltua (tartuntalain 39 §, Tapauskohtaiset rekisterit). Tapauskohtainen rekisteri on hävitettävä, kun se ei enää ole välttämätön epidemian torjumiseksi.

Suomessa moniresistenttejä mikrobeja ei laissa ole luokiteltu yleisvaarallisiksi tartuntatautiin aiheuttajiksi. Lainsäädäntö ei siten mahdollista pakkokeinojen käyttämistä torjunnan osana vaan potilaan itsemääräämisoikeus menee torjuntakeinojen edelle. Mahdollisuus pakkokeinoihin tuskin toisi lisää torjunnalle, koska niissäkin Pohjoismaissa, joissa pakkokeinoja on mahdollista noudattaa, ei näihin ole ollut tarvetta (J. Lumio, STM/Suomen Lääkärilehti 2014). Toisaalta sairaaloilla ja muilla toimintayksiköillä on velvollisuus suojella potilaita hoitoon liittyviltä infektioilta. Koska moniresistenttien mikrobien kantajuus lisää hoitoon liittyvien infektioiden riskiä, on tartuntojen torjunta osa tätä velvollisuutta. Yleensä tartuntojen torjumiseksi tehty, potilasta rajoittavat toimet, eivät aiheuta sairaaloissa ristiriitatilanteita, vaan potilaiden ja heidän omaistensa kanssa päästään keskustelemalla yhteisymmärrykseen.

Torjuntatoimien tarkoituksesta on aina kerrottava potilaalle. Tartunnantorjunta ei saa koskaan mennä potilaan hoidontarpeen edelle, vaan potilasta tulee aina hoitaa hänen sairautensa kannalta parhaassa hoitopaikassa. Moniresistentin mikrobien kantajuus ei myöskään saa viivästyttää potilaalle tehtäviä hoitotoimenpiteitä, kuntoutusta tai siirtymistä tarkoituksenmukaiseen jatkohoitopaikkaan esimerkiksi pitkäaikaista hoitoa ja huolenpitoa antavaan yksikköön. Toimenpiteiden siirtäminen on kuitenkin usein perusteltua siinä tarkoituksessa, että moniresistentin mikrobien kantajan omaa oireisen infektion riskiä voidaan edeltävillä toimilla vähentää. Yksilöä rajoittavat torjuntatoimet tulisi aina suhteuttaa tartunnan ja oireisten infektioiden riskiin. Torjuntatoimien potilaalle aiheuttama psyykkinen kuormitus tulee minimoida.

Henkilökuntaa koskevaa lainsäädäntöä käsitellään liitteessä 2 ”Moniresistenttien mikrobien torjunta ja lainsäädäntö”.

4 Lyhenteet ja määritelmät

Lyhenteet

CP	karbapenemaasi
CPE	karbapeneemeja pilkkovia entsyymejä tuottava enterobakteeri
ESBL	laajakirjoinen beetalaktamaasi (extended spectrum betalactamase)
ESBL- <i>E. coli</i>	ESBL-entsyymiä tuottava <i>Escherichia coli</i>
ESBL- <i>K. pneumoniae</i>	ESBL-entsyymiä tuottava <i>Klebsiella pneumoniae</i>
IMI	imipenemaasi-tyyppinen beetalaktamaasi
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -karbapenemaasi
MDR	moniresistentti (multidrug-resistant)
MDR- <i>Acinetobacter</i>	meropeneemille resistentit <i>Acinetobacter</i> -lajit
MDR- <i>P. aeruginosa</i>	moniresistentti <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MRSA	metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM	New Delhi -metallobeetalaktamaasi
OXA	oksasillinaasi
PCR	polymeraasiketjureaktio (polymerase chain reaction)
UV	ultravioletti
THL	Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos
VIM	metallobeetalaktamaasi (Verona-integron-encoded metallobetalactamase)
VRE	vankomysiinille resistentti <i>Enterococcus faecalis</i> tai <i>Enterococcus faecium</i>

Määritelmät

akuuttiosasto	erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon osasto tai kuntoutusosasto, jolta potilaita kotiutuu
altistusrekisteri	sairaanhoitopiirin tai hoitoyksikön ylläpitämä järjestelmä, jonka avulla MDR-mikrobille altistuneet henkilöt voidaan tunnistaa. Altistustieto voidaan merkitä sairauskertomukseen, se voi olla hälytysjärjestelmässä, siitä voidaan tehdä riskitietomerkintä tai kyse voi olla erillisestä rekisteristä suojatussa tietojärjestelmässä
infektiontorjuntayksikkö	sairaanhoitopiirin tai kunnan infektiontorjunnasta vastaava lääkärijohtoinen työyhteisö
kantajarekisteri	sairaanhoitopiirin ylläpitämä järjestelmä, jonka avulla MDR-mikrobin kantajat voidaan tunnistaa. Tieto kantajuudesta voidaan merkitä sairauskertomukseen, se voi olla hälytysjärjestelmässä, siitä voidaan tehdä riskitietomerkintä tai kyse voi olla erillisestä rekisteristä suojatussa tietojärjestelmässä
klonaalinen	saman kannan aiheuttama
kolonisaatio	mikrobien asettuminen normaalin mikrobikasvuston osaksi aiheuttamatta oireista infektiota
kohortointi	MDR-kantajien tai MDR-mikrobin aiheuttamaa infektiota sairastavien potilaiden siirtäminen erilleen (eri huoneeseen tai yksikköön) potilaista, joilla ei ole todettu MDR-mikrobia. Henkilökunnan kohortoinnilla tarkoitetaan sitä, että tietyt henkilökunnan jäsenet nimetään hoitamaan vain MDR-potilaita.
kosketusvarotoimet	kosketustartuntojen ehkäisemiseksi käytettävät varotoimet. Tässä ohjeessa kosketuseristys-termi on korvattu termillä kosketusvarotoimi, joka vastaa kansainvälistä kirjallisuutta (contact precautions).
loppusiivous	huoneen siivous hoitajakson päätyttyä
plasmidi	kromosomin ulkopuolinen perintöainesyksikkö (rengasmaisen DNA-ketju)
sporadinen	yksittäinen
tavanomaiset varotoimet	kaikkien potilaiden ja pitkäaikaista hoitoa ja huolenpitoa tarjoavien yksiköiden asukkaiden hoidossa käytettävät varotoimet (standard precautions)

5 Moniresistenttien mikrobien diagnostiikka

Moniresistenttien mikrobien torjunnan onnistumisen kannalta on keskeistä se, kuinka hyvin kyseiset mikrobit tunnistetaan mikrobiologisissa laboratorioissa. Moniresistenttien mikrobien kantajuuden selvittämiseksi tehtävien seulontatestien tulisi olla mahdollisimman herkkiä. Tämän suosituksen liitteenä on vuoden 2019 aikana päivitetty valtakunnallinen suositus siitä, kuinka tunnistaminen laboratorioissa tulisi tehdä, minkälaisia menetelmiä seulonnassa tulisi käyttää ja mitkä näytteet tulisi lähettää Terveystieteiden- ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) asiantuntijalaboratorioon. Mikrobiologisessa liitteessä on myös arvio seulontatestien herkkyydestä. Alla on lyhyesti selvennyksiä niistä seikoista, jotka vaikuttavat tämän ohjeen tulkintaan.

MRSA ja MRSA-kompleksi

Tämän torjuntaohjeen suositukset perustuvat seulonnan ja sen tulkintojen osalta MRSA-viljelyyn, vaikka markkinoille onkin tullut useita kaupallisia suoraan näytteestä tehtäviä polymeraasi ketjureaktioon (PCR) perustuvia MRSA-seulontatestejä. Suoraan näytteestä tehtävän MRSA PCR-testin tulos tulee varmentaa MRSA-viljelyllä. Viljely on edellytys myös herkkyyismäärittelykselle ja tyyppitykselle. Tällä hetkellä suoraan näytteestä tehtävien PCR-testien hyöty on siinä, että vastaus saadaan nopeasti. PCR-testien herkkyyteen ja spesifisyyteen sekä saatavuuteen ja hintaan on otettu kantaa liitteessä 1. Vuonna 2006 löydettiin uusi *Staphylococcus aureus*-kaltaisen stafylokokki-laji, *Staphylococcus argenteus*, jonka laboratorio vastaa *Staphylococcus aureus*-kompleksina. *Staphylococcus argenteus* voi olla metisilliinille resistentti, jolloin torjuntatoimet ovat yhtenevät MRSA:n kanssa.

Vankomysiinille resistentti enterokokki

Vankomysiiniresistenssi on sairaalahygienisesti merkittävää, kun se todetaan *E. faecalis*ella tai *E. faecium*illa. *E. gallinarum* ja *E. casseliflavus* ovat luonnostaan heikosti vankomysiiniresistenttejä.

ESBL:ää tuottavat enterobakteerit

Nykyiset laboratoriomenetelmät on kehitetty tunnistamaan *E. coli* ja *Klebsiella*-lajien ESBL:n tuotto. Jotkut laboratoriot tunnistavat ESBL-ominaisuuden muissakin enterobakteereissa. Mikäli muiden enterobakteerien 3.polven kefalosporiini-resistenssin mekanismi on varmennut ESBL:n tuotoksi, torjuntatoimet ovat yhtenevät ESBL-*E. coli* kanssa, vaikkei tätä ohjeessa tämän jälkeen erikseen mainita. Jos epäillään 3. polven kefalosporiini-resistenttien enterobakteerien aiheuttamaa epidemiaa, neuvotellaan mikrobiologien kanssa kantojen resistenssiominaisuuksien tarkemmasta tutkimisesta ja kantojen tyypittämisestä.

CPE

Suoraan näytteistä tehtäviä PCR-testejä on maailmalla käytetty CP- enterobakteerien seulonnoissa. Kokemukset maailmalla ovat toistaiseksi vähäisiä eikä PCR-testejä ole vielä Suomessa käytettävissä. Tämä torjuntaohje perustuu siihen, että seulonnassa käytetään viljelyä.

MDR-*Pseudomonas aeruginosa* (MDR-*P. aeruginosa*)

Karbapenemaasigeenin omaavien *Pseudomonas aeruginosa* -kantojen leviämistä sairaaloissa on perusteltua estää. *Pseudomonas aeruginosa* -kantaa on epäiltävä karbapenemaasientsyymiä tuottavaksi, jos se on resistentti sekä keftatsidiimille että meropenemille. Suomessa toistaiseksi vain pienellä osalla (< 5 %) näistä MDR-*P. aeruginosa* -kannoista on karbapenemaasigeeni. Niissä sairaanhoitopiireissä, joissa karbapenemaasigeenin olemassaolo varmistetaan kaikista MDR-*P. aeruginosa* -löydöksistä, voidaan torjuntatoimet kohdistaa vain niihin tapauksiin, joilta geenit on löytynyt. Niissä sairaanhoitopiireissä, joissa geenivarmistusta ei ole saatavilla, kohdistetaan torjuntatoimet herkkyysprofiilin perusteella. Jatkossa puhutaan vain MDR-*P. aeruginosa*sta riippumatta siitä, onko löydös geenivarmistettu tai ei. Jos epäillään MDR-*P. aeruginosa* aiheuttamaa epidemiaa, neuvotellaan mikrobiologisen laboratorion kanssa kantojen tarkemmasta tutkimisesta.

MDR-Acinetobacter-lajit

Acinetobacter-lajeilla on sekä luonnollisia että hankittuja karbapenemaasigeenejä. *Acinetobacter baumannii*-kompleksiin kuuluvat akinetobakteerit, joilla on hankittuja karbapenemaasigeenejä, ovat maailmalla aiheuttaneet epidemioita lähinnä teho-osastoilla ja palovammayksiköissä. Tällaisten epidemioiden torjunta on perusteltua. *Acinetobacter*-lajien ja niiden karbapenemaasigeenien mikrobiologinen tunnistaminen on vaikeaa. Tästä syystä torjuntatoimet käynnistetään herkkyysprofiilin perusteella. Torjuntatoimien piiriin kuuluvat kaikki sellaiset *Acinetobacter*-löydökset, jotka ovat resistenttejä karbapeneemeille.

Candida auris

C. auris on uusi *Candida*-laji, joka ilmaantui neljään eri maanosaan yhtä aikaa. Eri maanosissa on erilaiset *C. auris* -kladit (clad). Eri haaroilla on erilaisia sienilääkeresistenssimekanismeja. Myös hoidon aikana kehittyvä resistenssi on yleistä. *C. auris*en tunnistaminen laboratoriossa on vaikeaa perinteisillä menetelmillä, mutta onnistuu tänä päivänä massaspektrometriaan perustuvalla MALDI-TOF MS:llä. *C. auris* -kolonisaation selvittämiseksi on olemassa spesifinen seulontaviljely (CaauVi).

6 Moniresistenttien mikrobien aiheuttamat infektiot ja esiintyvyys

6.1 *Staphylococcus aureus* ja MRSA

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) on grampositiivinen ryhmäkokki. Ihminen on *S. aureuksen* pääasiallinen reservuaari, mutta bakteeri kykenee elämään myös ympäristöolosuhteissa, esimerkiksi kuivilta pinnoilta se saadaan viljeltyä vielä useiden kuukausien kuluttuakin.

Monet vastasyntyneet kolonisoituvat *S. aureus* -bakteerilla pian syntymän jälkeen (napa, iho, perineum ja joskus suolisto). Imeväisiän jälkeen kolonisaatio vähenee. Myöhemmin lapsuudessa ja aikuisiässä *S. aureus* -bakteeria esiintyy tavallisimmin sierainten etuosan limakalvolla. Myös nielu- ja ihokantajuus ovat yleisiä. Iho-ongelmat altistavat ihokantajuudelle. *S. aureus* -vaginakolonisaatio todetaan 10 %:lla naisista. Pitkäaikaispotilailla perineumkolonisaatio on tavallista.

Aikuisilla oireettoman *S. aureus* -kantajuuden prevalenssi on 20–40 %. Kantajuus on yleisempää esimerkiksi piikkihuumeiden käyttäjillä. Jotkut pitkäaikaissairaudet kuten diabetes ja dialyysihoitoon johtanut munuaisen vajaatoiminta lisäävät kantajuuden esiintyvyyttä. Useimmilla ihmisillä *S. aureus* -kantajuus on tilapäistä. Jotkut henkilöt eivät ole koskaan *S. aureuksen* -kantajia ja jollakin kantajuus on pysyvää. Tämä ero johtuu geneettisistä tekijöistä. Erot geneettisissä tekijöissä selittävät sen, miksi *S. aureus* ei tartu kaikille esimerkiksi samassa taloudessa asuville. Pysyvillä *S. aureus* -kantajilla bakteerimäärä on tilapäiskantajia suurempi.

Ihon tai limakalvon vaurioituminen trauman tai kirurgian seurauksena mahdollistaa *S. aureuksen* pääsyn ympäröivään kudokseen, mistä voi kehittyä infektio. Yleisimmin infektio on rajoittunut: märkänäppylä, märkäruppi, haavainfektio tai ihonalaisen kudoksen paise. Vakavampia iho- ja pehmytkudosinfektioita ovat leikkaushaavainfektio, ruusu ja selluliitti sekä märkäinen nivel- ja luutulehdus. Kaikkein vakavimpia *S. aureus* infektioita ovat keuhkokuume ja veriviljelypositiivinen infektio. Veriviljelypositiivisen infektion seurauksena voi syntyä erilaisia infektiotoksuksia, joista yleisimpiä ovat sydämen sisäkalvontulehdus, keuhkokuume ja luumätä. Vaikka *S. aureus* -infektio on valtaosassa tapauksista lievä, on mikrobi virulentti ja kykenee aiheuttamaan vakavan infektion myös aiemmin terveille henkilöille. THL:n ylläpitämän tartuntatautirekisterin mukaan *Staphylococcus aureus* on toiseksi yleisin veriviljelypositiivisen infektion aiheuttaja sekä työikäisessä väestössä että

65 vuotta täyttäneillä. Vuonna 2018 *S. aureuksen* aiheuttamia veriviljelypositiivisia infektioita oli työikäisillä 761 kpl (15 % kaikista veriviljelypositiivisista infektioista) ja yli 65 vuotta täyttäneillä 1 446 kpl (11 %). Vaka-viin *S. aureus* -infektioihin liittyy merkittävä kuolleisuus (yli 20 %).

Metisillinille resistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) eroaa tavallisesta *S. aureuksesta* vain mikrobilääkeherkkyydeltään. Tavallisimmin *S. aureus* -infektioita hoidetaan beetalaktaamiantibiooteilla (stafylokokki-penisilliinit sekä I ja II polven kefalosporiinit). MRSA-kannoilla on joko *mecA* tai *mecC* -geeni, jonka seurauksena ne ovat resistenttejä kaikille beetalaktaamiryhmän mikrobilääkkeille. Osa kannoista on vastustuskykyisiä myös muille sellaisten mikrobilääkeryhmien lääkkeille, joita käytetään yleisesti *S. aureus* -infektioiden hoidossa.

Vuonna 2006 löydettiin uusi koagulaasipositivinen stafylokokki, *Staphylococcus argenteus*. *S. argenteus* on yhtä virulentti kuin *S. aureus* ja aiheuttaa samanlaisia kliinisiä infektioita. Myös *S. argenteus* voi olla metisillinille resistentti *MecA*-geenistä johtuen, jolloin torjuntatoimet ovat samat kuin MRSA:ssa. Laboratorio vastaa *S. argenteus* -löydökset termillä *S. aureus* -kompleksi.

Tartuntatautirekisterin mukaan vuonna 2018 Suomessa todettiin 1 450 uutta MRSA-tartuntaa, mikä on samaa luokkaa kuin vuonna 2017. Myös veriviljelypositiivisten infektioiden määrä on pysynyt viime vuosina ennallaan, vuonna 2017 todettiin 44 ja vuonna 2018 43 veriviljelypositiivista infektiota. Vaikka absoluuttinen määrä on jonkin verran noussut viiden vuoden takaisesta (vuosittain 30 tapausta), on MRSA:n osuus invasiivisista *S. aureus* -infektioista pysynyt ennallaan ja oli 2 % vuonna 2018 European Antimicrobial Surveillance System (EARS-Net; <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>) tilastojen perusteella. Suomen lisäksi tilanne on pysynyt hyvänä muissa Pohjoismaissa ja Alankomaissa. Etelä-Euroopan maissa MRSA:n osuus on 25–50 % ja Keski-Euroopan maissa 5–25 %. Euroopassa MRSA:n osuus invasiivisista *S. aureus* -infektioista oli vuonna 2018 keskimäärin 16 %. MRSA-tartunnan riski on suuri myös useissa Euroopan ulkopuolisissa maissa. Tuotantoeläinten kuten sikojen MRSA-löydökset ovat Suomessa toistaiseksi olleet harvinaisia verrattuna esimerkiksi Alankomaihin ja Tanskaan, mutta Suomessakin löydökset ovat lisääntyneet.

6.2 *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium* sekä vankomysiiniresistenssi

Enterokokki on grampositiivinen ketjukokki, joka kykenee säilymään elinkykyisenä ja jopa lisääntymään erittäin vaikeissa ympäristöolosuhteissa. Enterokokit voivat siten säilyä useita viikkoja sekä kosteassa että kuivassa potilasympäristössä.

Enterokokin pääasiallinen reservuaari on kuitenkin ihmisen ja eläinten suolisto. *E. faecalis* onkin merkitsevä osa ihmisen paksusuolen mikrobistoa, mutta myös *E. faeciumia* voidaan löytää. Luontaisen mikrobilääkeresistenssin ansiosta *E. faecium* on rikastunut sairaaloissa. Enterokokit voivat kolonisoida avonaisia haavoja ja vaikeasti sairaiden potilaiden ihoa.

Enterokokit ovat avirulentteja bakteereja, jotka aiheuttavat harvoin infektioita terveille henkilöille. Avohoidon tavallisin infektio on komplisoitunut virtsatieinfektio. Iäkäs henkilö tai potilas, jolla on useita taustasairauksia, voi sairastua sydämen sisäkalvon tulehdukseen. Enterokokit ovat yleisiä hoitoon liittyvien infektioiden aiheuttajia. Näistä infektioista tavallisimpia ovat verisuonikatetreihin liittyvät veriviljelypositiiviset infektiot, virtsateiden infektiot ja komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot.

E. faecalisen ja *E. faeciumin* vankomysiiniresistenssiä aiheuttaa kaksi eri geeniä *vanA* ja *vanB*. *VanA*-geenin omaavat kannat ovat resistenttejä sekä vankomysiinille että teikoplaniinille, kun taas *vanB*-geenilliset ovat

herkkiä teikoplaniinille. Vankomysiiniresistenssi johtuu soluseinän rakenteen muutoksesta, joka vaikeuttaa vankomysiinin sitoutumista. Soluseinän muutokset eivät vähennä enterokokin virulenssia, jonka takia vankomysiinille resistentti enterokokki eroaa herkästä enterokokista vain mikrobilääkeherkkyyden suhteen.

Tartuntatautirekisterin mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 800–900 veriviljelypositiivista enterokokki-infektiota. Näistä hieman reilu kolmannes on *E. faeciumin* aiheuttamia ja näistä yksittäiset vankomysiinille resistenttejä, 4 kpl vuonna 2017. Valtaosa VRE-löydöksistä liittyy epidemioihin, joten vuosittaisissa tapausmäärissä on heittelyä ilman pysyvämpää suuntaa. Vuosina 2016 ja 2017 tapausmäärät olivat 60–70 luokkaa, kun luku vuonna 2018 oli 205.

EARS-Net tilastojen perusteella Euroopassa VRE:n osuus invasiivisissa *E. faecium* -infektioissa oli 17 % vuonna 2018. Nousu on ollut merkittävää, vuonna 2015 vastaava luku oli 11 %. Kaikissa pohjoismaissa VRE tilanne ei ole yhtä hyvä, Tanskassa tapausmäärät ovat nousussa (VRE:n osuus 13 %). Monissa Kaakkois- ja Itä-Euroopan maissa sekä Irlannissa ja Iso-Britanniassa vastaava luku on yli 30 %. Myös useissa maissa Euroopan ulkopuolella VRE-tartunnan riski on suuri. *E. faeciumista* poiketen *E. faecalis*en vankomysiiniresistenssi on harvinaista.

6.3 *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* sekä ESBL-ja karbapenemaasituotto

Escherichia coli (*E. coli*) ja *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ovat *Enterobacteriaceae*-perheeseen kuuluvia gramnegatiivisia sauvabakteereja, joiden pääasiallinen reservuaari on ihmisen ja eläinten suolistomikrobisto. Molemmat bakteerit voivat säilyä elinkykyisinä sekä kosteissa tiloissa että kuivilla pinnoilla. Kosteissa tiloissa bakteerit voivat muodostaa biofilmin ja säilyä jopa vuosia. Vesijohto- ja viemäriputkisto voi näin toimia *E. coli* ja *K. pneumoniae* -epidemioiden lähteenä.

Osa *E. coli* -kannoista omaa sellaisia virulenssitekijöitä, että ne päästessään suoliston ulkopuolelle kykenevät aiheuttamaan vakavan infektion myös terveille henkilöille (extra-intestinal pathogenic). Joka viidennellä henkilöllä nämä virulentit kannat ovat suoliston valtakantoja. Yleisimpiä *E. coli* -infektioita ovat virtsateiden infektiot ja erilaiset intra-abdominaaliset infektiot.

Patogeeniset *E. coli* -kloonit leviävät avohoidossa suorassa kontaktissa, fekaali-oraaliteitse tai ruuan ja juoman välityksellä. Useat virulentit *E. coli* -klooniryhmät ovatkin avohoidossa, myös globaalisti, laajalle levinneitä. Monet näistä klooneista ovat hankkineet resistenssiominaisuuksia kuten ESBL-geenejä (esim. *bla*^{CTX-M}). Klonaalisten kantojen löytyminen terveydenhuollon laitoksesta ei siis välttämättä todista sitä, että tartuntoja on tapahtunut. *E. coli* epidemiologiasta terveydenhuollon laitoksissa tiedetään edelleenkin suhteellisen vähän.

K. pneumoniae on *E. coli*a avirulentimpi bakteeri. Yleisin avohoidon *Klebsiella pneumoniae* -infektio on virtsateiden infektio. *E. coli*ta poiketen *K. pneumoniae* voi aiheuttaa myös avohoitokeuhkokuumeen. Vakavimpaan nekrotisoivaan keuhkokuumeeseen sairastuvat vain henkilöt, joilla on altistavia tekijöitä esim. perussairauksia tai alkoholismia. Hoitoon liittyvistä infektioista yleisimpiä ovat virtsateiden infektiot ja erilaiset intra-abdominaaliset infektiot. Uutena ongelmana on maailmalla erityisesti Aasiassa leviävät hypervirulentit *Klebsiella pneumoniae* -kannat, jotka klassista *Klebsiella pneumoniae* -kannoista poiketen kykenevät aiheuttamaan septisen sokin, nekrotisoivan keuhkokuumeen ja meningiitin myös terveille henkilöille.

Tartuntatautirekisterin mukaan *E. coli* on yleisin veriviljelypositiivisen infektion aiheuttaja sekä työikäisessä väestössä että yli 65 vuotta täyttäneillä. Vuonna 2018 *E. coli* aiheutti lähes neljänneksen työikäisten (1 205 tapausta) ja kolmanneksen (4 257 tapausta) 65 vuotta täyttäneiden veriviljelypositiivisista infektioista. *Klebsiella*-lajit olivat neljänneksi yleisin veriviljelypositiivisen infektion aiheuttaja työikäisillä (5 % kaikista veriviljelypositiivisista infektioista, 253 tapausta) ja kolmanneksi yleisin 65 vuotta täyttäneillä (8 %, 956 tapausta).

ESBL on lyhenne sanoista extended spectrum betalactamase. Sillä tarkoitetaan bakteerin tuottamaa entsyymiä, joka pilkkoo betalaktaamiantibiootteja, mukaan lukien kolmannen polven kefalosporiinit, tehden kannat resistentteiksi. ESBL-geenejä on löydetty jatkuvasti lisää ja niitä on tällä hetkellä jo lähes 200. Geenit on jaoteltu kolmeen valtaryhmään bla^{TEM} , bla^{SHV} ja bla^{CTX-M} . Monet ESBL-*E. coli*- ja *K. pneumoniae* -kannat ovat hankkineet myös muita resistenssigeenejä, jolloin kannat ovat usein resistenttejä myös muiden mikrobilääkeryhmän lääkkeille kuten fluorokinoloneille ja aminoglykosideille. Tällaisten kantojen aiheuttamien infektioiden hoitoon soveltuvien mikrobilääkkeiden kirjo on jo huomattavasti kaventunut. Vakavien infektioiden hoidossa voidaan usein käyttää vain karbapeneemiryhmän lääkkeitä.

ESBL-*E. coli* ja -*K. pneumoniae* epidemiologia poikkeaa toisistaan. Ensimmäiset ESBL:ää tuottavat *K. pneumoniae* -kannat eristettiin jo vuonna 1982. Tämän jälkeen ESBL-*K. pneumoniae* leviäminen sairaaloissa ja muissa hoitolaitoksissa on ollut tehokasta ja epidemia on useissa maissa jatkunut 1980-luvun lopulta alkaen. Valtaosalla klooneista oli aikaisemmin bla^{SHV} tai bla^{TEM} , nykyään useimmin bla^{CTX-M} . Bla^{CTX-M} -geeninkin omaavat *K. pneumoniae* -sairaalaepidemiat ovat olleet klonaaleja. ESBL:ää tuottavat *E. coli* -löydökset sen sijaan ilmaantuivat vasta 2000-luvun alkupuolella, lähes samanaikaisesti, kaikkialle maailmaan. Pian ensimmäisten tapausten ilmaannuttua kävi ilmi, ettei ESBL-*E. coli* tapauksilla ollut useinkaan yhteyttä terveydenhuoltoon. Nykyisin tiedetään, että osa ESBL-*E. coli* tartunnoista on elintarvikevälikkeisiä. Valtaosalta kannoista löytyy bla^{CTX-M} . Useat tutkimukset viittaavat siihen, että ESBL-*E. coli* -kannat leviävät terveydenhuollon laitoksissa ESBL-*K. pneumoniae* huonommin, tosin useita terveydenhuollon yksiköitä koskevia klonaaleja ESBL-*E. coli* -epidemioita on myös kuvattu. ESBL-*E. coli* torjunnassa painopiste on epidemioiden torjunnassa.

Valtaosa (90 %) *E. coli* ja *K. pneumoniae* kolmannen polven kefalosporiiniresistenssistä johtuu kannan ESBL-tuotosta. Tämän takia kolmannen polven kefalosporiiniresistenssiä on tilastoissa käytetty ESBL-tapausten ilmaantuvuuden markkerina. Tartuntatautirekisterin mukaan Suomessa vuonna 2018 todettiin 4 597 uutta kolmannen polven kefalosporiineille resistenttiä *E. coli* -tartuntaa. Tartuntojen määrässä ei viime vuosina ole ollut merkittävää muutosta. Veriviljelylöydöksiä oli 532 (7 % kaikista *E. coli* veriviljelyistä). Kolmannen polven kefalosporiineille resistentit *K. pneumoniae* -löydökset ovat Suomessa olleet nousussa, vuonna 2017 todettiin 492 tapausta, kun vastaava luku vuonna 2018 oli 532. Veriviljelytapauksia oli vastaavasti 24 (5 %) kaikista *K. pneumoniae* -veriviljelyistä ja 33 (6 %).

EARS-Net tilastojen perusteella Suomessa, muissa Pohjoismaissa ja Alankomaissa 3. polven kefalosporiineille resistenttien kantojen osuus invasiivisista *E. coli* -infektioista on 5–10 %, kun vastaava luku valtaosassa Keski-Euroopan maita on 10–25 %. Muutamassa maassa tilanne on vieläkin huonompi, esimerkiksi Italiassa osuus on 25–50 %. Suomessa on Euroopan paras tilanne *K. pneumoniae* 3. polven kefalosporiiniresistenssin suhteen, mutta löydösten määrä ja veriviljelypositiivisten tapausten prosentuaalinen osuus ovat nousussa ja Suomikin ylitti 5 % rajan invasiivisten löydösten osalta vuonna 2018. Muissa Pohjoismaissa vastaava luku on ollut jo pidempään 5–10 %. Euroopassa osuus oli vuonna 2018 keskimäärin 32 %, kun useissa Itä-Euroopan maissa ja Italiassa osuus oli yli 50 %. Myös monissa maissa Euroopan ulkopuolella ESBL-*K. pneumoniae* -tartunnan riski on suuri.

Karbapenemaasilla tarkoitetaan sellaista bakteerin tuottamaa entsyymiä, joka kykenee pilkkomaan kaikkia beetalaktaamiantibiootteja mukaan lukien karbapeneemiryhmän mikrobilääkkeet. Karbapeneemaasia tuottava *Klebsiella pneumoniae* -ongelma alkoi 2000-luvun alussa. Ensimmäinen ”ongelmageeni” oli bla^{VIM} .

Bla^{VIM} -plasmidi levisi tehokkaasti pääasiallisesti *K. pneumoniae* -kantojen keskuudessa erityisesti Kreikassa. Myöhemmin klonaalisti levinnyt *K. pneumoniae* ST258, jolla on bla^{KPC} , on Kreikassakin syrjäyttänyt bla^{VIM} -kannat. Bla^{KPC} -*Klebsiella pneumoniae* ST258 on ollut erityisen menestynyt klooni, joka on levinnyt kaikkialle maailmassa. Suurimmat ongelmat se on aiheuttanut Yhdysvalloissa, Israelissa, Kreikassa ja Italiassa. Euroopassa kannat ovat levinneet pääasiassa sairaaloissa ja muissa hoitolaitoksissa. Muita menestyneitä

karbapenemaasigeenejä ovat *bla*^{OXA48} ja *bla*^{NDM}. *Bla*^{NDM} isäntäbakteerina toimivat monet eri gramnegatiiviset sauvabakteerit, mm. *E. coli*. Tämä karbapenemaasigeeni on endeeminen Intiassa ja Pakistanissa, joista se on levinnyt maailmalaajuisesti.

Karbapenemaasigeenin omaavat bakteerit ovat yleensä hankkineet muitakin resistenssigeenejä ja ovat siten resistenttejä lähes kaikille tai jopa kaikille käytettävissä oleville mikrobilääkkeille. Eri karbapenemaasigeenin omaavilla bakteereilla on kullakin niille ominainen herkkyysprofiili. Varmimmin kannat ovat herkkiä kolistiinille, mutta tällekin mikrobilääkkeelle on kehittynyt vastustuskykyä. Muita vaihtelevasti herkkiä mikrobilääkkeitä ovat tigesykliini, fosfomysiini, aminoglykosidit sekä uudet beetalaktaamin ja beetalakutamaasi-inhibiittorin yhdistelmät kuten keftatsidiimi-avibaktaami ja meropenemi-relebaktaami. Vakavien infektioiden hoito on kuitenkin vaikeaa ja kuolleisuus suurta. Myös resistenssin kehittyminen hoidon aikana on mahdollista, esimerkiksi KPC-2 *K. pneumoniae* voi muuttua resistentiksi keftatsidiimi-avibaktaamille.

Vuonna 2017 Suomessa löydettiin 48 ja vuonna 2018 73 CPE-tapausta. Yli puolet tapauksista liittyy ulkomaiseen sairaalahoitoon, mutta yksittäisiä kotimaisia tartuntoja ja kolme laajempaa epidemiaa on todettu seurannan kuluessa. Veriviljelypositiivisia tapauksia oli vuonna 2018 5 kpl. Yleisimmät Suomessa todetut karbapenemaasigeenit ovat olleet OXA-48, OXA-181 ja KPC-2 ja isäntäbakteerit yleisyysjärjestyksessä *K. pneumoniae*, *E. coli* ja *Enterobacter cloacae*. EARS-Net tilastojen perusteella lähes kaikissa Euroopan maissa *E. coli* karbapenemiherkkyystilanne on vielä hyvä ja invasiivisista infektioista < 1 % on karbapenemiresistentin kannan aiheuttamia. *K. pneumoniae* karbapenemiherkkyystilanne on myös useissa Euroopan maissa hyvä. Ongelma on vaikea Romaniassa ja Italiassa, joissa *K. pneumoniae* veriviljelypositiivisista infektioista 25–50 % ja Kreikassa > 50 % on karbapenemiresistenttejä, joskin Italiassa ongelma on vähenemässä. Myös Itä-Euroopan maissa ja Portugalissa 5–10 % veriviljelyslyödyksistä on karbapenemeille resistenttejä. Monissa Euroopan ulkopuolissa sairaaloissa CPE-tartunnan riski on merkittävä.

6.4 *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter*-lajit sekä moniresistenssi

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) ja *Acinetobacter*-lajit ovat nonfermentatiivisia gramnegatiivisia sauvabakteereja. Näiden mikrobien reservuaari on ympäristö ja ne ovat hyvin vaatimattomia kasvuympäristönsä suhteen. *P. aeruginosa* viihtyy kosteassa ympäristössä, kun taas akinetobakteerit elävät sekä kosteassa että kuivassa ympäristössä ja säilyvät muun muassa pintapölyssä kuukausia. Ympäristökontaminaatiolla tai -lähteellä onkin usein merkitystä joko akinetobakteeriepidemian lähteenä tai ylläpitäjänä. *P. aeruginosa* kykenee tekemään biofilmin vierasesineiden pinnalla esimerkiksi vesihanoihin ja -putkiin sekä suihkupäihin ja -letkuihin. Nämä kosteat ympäristöfokukset voivatkin toimia *P. aeruginosa* -epidemian lähteenä hoitolaitoksissa.

Terveillä henkilöillä *P. aeruginosa* -kolonisaatio on harvinaista. Tavallisinta on ulostekolonisaatio. Joskus harvoin bakteeria löytyy nielusta tai iholta. Ihokolonisaatio on tavallisinta kosteilla ihoalueilla kuten perineum, kainalot ja korvakäytävä. Terveiden henkilöiden infektiot avohoidossa liittyvätkin yleensä veteen, esimerkkejä tällaisista ovat korvakäytävän tulehdus ja kontaminoituihin uima-altaisiin ja poreammeisiin liittyneet *Pseudomonas*-ihoinfektiot. Terveille henkilöille *P. aeruginosa* ei aiheuta invasiivisia infektioita.

Terveystiet, suolisto, iho- ja pehmytkudos sekä virtsatiet. Hoitoon liittyvistä infektioista tavallisimmat ovat keuhkokuume, luu- ja pehmytkudosinfektiot, virtsateiden infektiot, komplisoidut intra-abdominaaliset infektiot, neurokirurgiaan liittyvät leikkausalueen infektiot ja immuunipuutospotilaiden primaarit bakteremiat. Invasiivisiin *P. aeruginosa* -infektioihin liittyy huomattava sairastavuus ja kuolleisuus. Koska *P. aeruginosa* kykenee

tekemään biofilmin, kolonisoi se jopa pysyvästi potilaita, joilla on krooninen haava, krooninen keuhkosairaus tai vierasesine virtsateissä tai hengitysteissä.

P. aeruginosa epidemiologiasta hoitolaitoksissa tiedetään melko vähän. Kolonisaatio edeltää yleensä oireista infektiota, mutta mikrobin lähde on usein epäselvä. Lähde voi olla kostea ympäristö tai suora tai epäsuora tartunta toisesta potilaasta. Yksikössä voi esiintyä sekä sporadisia että klonaalisia kantoja yhtäaikaaisesti ja epidemioiden tunnistaminen voi olla vaikeaa tai mahdotonta ilman kantojen resistenssimekanismien tarkempaa selvittämistä ja/tai kantojen tyypittämistä.

P. aeruginosa voi kehittää hoidon aikana mikrobilääkeresistenssin usealla eri mekanismilla ja ilman, että se hankkii uusia resistenssitekijöitä ympäristöstään. Osa resistenssimekanismeista heikentää bakteerin virulenssia. Resistenssi myös usein vähenee tai poistuu, kun mikrobilääkeselektiopaine häviää. Poikkeus tähän on resistenssi, joka johtuu hankitusta karbapenemaasigeenistä. *P. aeruginosa* määritetään moniresistentiksi, jos se on resistentti sekä keftatsidiimille että karbapeneemeille (MDR-*P. aeruginosa*). Suomessa vain pienellä osalla keftatsidiimille ja karbapeneemeille resistentteistä *P. aeruginosa* -kannoista on karbapenemaasigeeni (CP-*P. aeruginosa*). Kaikki *P. aeruginosa* karbapenemaasigeenitkään eivät ole levinneet laajasti esimerkiksi *bla*^{GES} (katso taulukko 1). Karbapenemaasigeenin omaavien *P. aeruginosa* -kantojen aiheuttamia epidemioita on kuvattu vaikeasti sairaita potilaita hoitavilla osastoilla, mutta koko sairaalan käsittävät epidemiat ovat olleet harvinaisia. Tavallisimmin epidemioita on ollut teho-osastoilla, palovammayksiköissä, immuunipuutteisia potilaita hoitavilla osastoilla sekä osastoilla, joilla on ollut hoidettavana kystistä fibroosia sairastavia potilaita. *P. aeruginosa*lla, jonka karbapenemaasigeeni on *bla*^{VIM2}, saattaa olla muita CP-*P. aeruginosa* -kantoja suurempi leviämiskyky ja koko sairaalan käsittäviäkin epidemioita on kuvattu. Karbapenemaasigeenin omaavien *P. aeruginosa* -kantojen leviämisen ehkäisy on perusteltua.

Tartuntatautirekisterin mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 400 veriviljelypositiivista *P. aeruginosa* -infektiota. Vain viidennes näistä infektiosta esiintyy työikäisillä. EARS-Net tilastojen perusteella *P. aeruginosa*n herkkyytilanne on Suomessa hyvä verrattuna moniin muihin Euroopan maihin. Suomessa vuonna 2018 vain 2 % invasiivisista *Pseudomonas aeruginosa* -löydöksistä oli resistenttejä kolmelle tai useammalle *Pseudomonas*-lääkkeelle, kun vastaava koko Euroopassa oli 13 % ja esimerkiksi Romaniassa 50 %.

Acinetobacter-lajit kolonisoivat joka neljännen terveen henkilön ihoa. Sekä lasten että aikuisten ohimenevä nielukolonisaatio on myös tavallista (5–10 %). Nielukolonisaatiosta johtuen ne voivat aiheuttaa erityisesti trooppisissa avohoitokeuhkokuumeen, jos henkilöllä on perussairauksia. Myös suolisto-, vagina- ja virtsakolonisaatiota esiintyy. Kliinistä akinetobakteerieristyksistä 80 % kuuluu *A. baumannii* -kompleksiin. *A. baumannii* aiheuttaa hoitoon liittyviä infektiota vain vaikeasti sairaille potilaille. Yleisimpiä hoitoon liittyviä infektiota ovat sairaalakeuhkokuume potilailla, joilla on keinoilmatie, iho- ja pehmytkudosinfektiot trauma- ja palovammapotilailla ja kestokatetrihoitoon liittyvä virtsatieinfektio. Myös neurokirurgisten potilaiden leikkausalueen infektiot kuten meningiitti ovat mahdollisia. Veriviljelypositiivisista infektiosta joka kolmas johtaa vaikeaan sepsikseen. *A. baumannii* -epidemioita on kuvattu lähinnä teho-osastoilla, palovammayksiköissä, muissa plastiikkakirurgisissa yksiköissä ja traumakeskuksissa sekä immuunipuutteisia potilaita hoitavilla osastoilla. Akinetobakteeri säilyy elävänä pitkiä aikoja sekä kosteilla että kuivilla pinnoilla ja esimerkiksi huonepölyssä. Ympäristö voikin olla *Acinetobacter*-epidemian lähteenä.

Akinetobakteereilla on sekä luontaisia että hankittuja karbapenemaasigeenejä. Akinetobakteeri on tehokas resistenssigeenien ”imuri”, jonka seurauksena hoidon aikana kehittyvä mikrobilääkeresistenssi on yleistä ja sairaaloissa leviävät kloonit ovat usein moni- tai panresistenttejä. Jotkut kloonit, joilla on hankittu karbapenemaasigeeni, ovat aiheuttaneet vaikeasti sairaita potilaita hoitavilla osastoilla laajojakin epidemioita. Karbapenemaasigeenin markerina käytetään karbapeneemiresistenssiä. Luonnollisten ja hankittujen karbapenemaasigeenien erottaminen on vaikeaa, joten kaikkiin karbapeneemiresistentteihin löydöksiin suhtaudutaan samalla lailla.

Tartuntatautirekisterin mukaan Suomessa todetaan vuosittain 30–40 veriviljelypositiivista *Acinetobacter*-infektiota. Karbapeneemiresistentit *Acinetobacter*-löydökset ovat olleet yksittäisiä ja löytyneet usein ulkomaisista sairaaloista suorina sairaalasiirtoina hoitoon otettujen potilaiden seulontanäytteistä. EARS-Net tilastojen perusteella karbapeneemiresistenssi on Euroopassa vahvasti jakaantunut. Monissa maissa tilanne on yhtä hyvä kuin Suomessa, kun Etelä- ja Itä-Euroopassa resistenttien kantojen osuus invasiivisissa infektioissa on jopa > 80 %.

Taulukko 1. Tavallisimmat karbapenemaasigeenit.

Geeni	Endeemiset maat	Molekyylietiologia
KPC	Yhdysvallat 1999 alkaen Israel, Kreikka, Italia	Klonaalinen leviäminen <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 on aiheuttanut laajoja sairaalaepidemioita <i>Enterobacter cloacae</i>
VIM	Kreikka	Plasmidin siirtyminen yleisempää kuin klonaalinen leviäminen <i>Klebsiella pneumoniae</i>
NDM	Intia ja Pakistan	Plasmidin siirtyminen hyvin yleistä, ei juurikaan klonaalista leviämistä. Monilla eri enterobakteereilla, myös muilla gramnegatiivisilla bakteereilla
Oxa-48	Turkki, Lähi-Itä, Pohjois-Afrikka	Sekä plasmidivälitteistä että klonaalista leviämistä <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Oxa-181	Intian niemimaa	
IMP	Hajatapauksia laajalla maantieteellisellä jakaumalla	Plasmidin leviäminen

6.5 *Candida auris*

Candida auris (*C. auris*) on uusi *Candida*-laji, josta tiedetään vielä varsin vähän. Ensimmäinen *C. auris* -eristys tehtiin 2009 Japanissa näytteestä, joka oli otettu vuonna 2006 potilaan korvakäytävästä. Retrospektiivisten analyysien perusteella *C. auris* on ollut harvinainen vuoteen 2009 saakka. Tämän jälkeen löydöksiä on tehty neljästä eri maan osasta ja yli 20 maasta. *C. auris* on ilmaantunut eri maanosiin lähes samanaikaisesti, mutta kogenomisekvenoinin perusteella kannat eri puolilla maailmaa ovat hyvin erilaisia ja ne voidaan jakaa neljään eri kladiin (clad). Eri kladiin kuuluvilla *C. auris* -kannoilla on erilaisia resistenssimekanismeja. Osa kannoista on resistenttejä kaikille kolmelle sienilääkeryhmälle. Resistenssin kehittyminen hoidon aikana on myös yleistä.

C. auris -kolonisaatio on laajaa, tavallisimmin sitä löytyy iholta erityisesti nivusista ja kainaloista, sierainten etuosasta, nenänielusta ja rektumista. *C. auris* on eristetty myös hyvin erilaisista kliinisistä näytteistä, joista osa on ollut kolonisaatioita. Yleisin *C. auriksen* aiheuttama infektio on fungemia, mutta monenlaisia kliinisiä infektioita on kuvattu kuten esimerkiksi keskushermostoinfektioita, välikorvatulehduksia, luuinfektioita ja virtsateiden infektioita.

Muista hiivoista poiketen *C. auris* kykenee tarttumaan potilaasta toiseen joko suoraan henkilökunnan käsin välityksellä tai epäsuorasti ympäristökontaminaatio kautta muistuttaen siten moniresistenttejä bakteereja. Tämä ominaisuuden avulla *C. auris* on kyennyt aiheuttamaan epidemioita erityisesti teho-osastoilla. Aiemmin hiivoista vain *C. parapsilosiksen* on todettu aiheuttaneen epidemioita lähinnä vastasyntyneiden teho-osastoilla.

C. auris -epidemiat ovat olleet vaikeasti hallittavia. Potilaat ovat usein laajasti kolonisoituneita ja ympäristökontaminaatio merkittävää. *C. auris* säilyy pinnoilla pitkään jopa 14 vrk. Potilaiden dekolonisaatiota klooriheksidiinipesuilla on yritetty. Kolonisaatio on poistunut tai vähentynyt usein vain tilapäisesti. Epäonnistumista on pidetty ympäristöstä tapahtuvasta rekolonisaatiosta johtuvana. Kolonisaation kestosta on vain vähän tietoa, on epäilty, että se voi olla pitkäaikaista tai jopa pysyvää. Toisaalta useissa suosituksissa on *C. auris* -kolonisaation katsottu päättyneen, kun toistetut seulontanäytteet ovat olleet negatiivisia. Henkilökunnan pitkäaikaista *C. auris* -kantajuutta ei ole esiintynyt.

Invasiivisen *C. auris* -infektion riskitekijöitä ovat olleet vaikea sairaus, tehohoito, pitkä sairaalassaoloaika, Yhdysvalloissa erityisesti long-term acute-care -yksiköt, ja edeltävä sienilääkitys. Kokonaiskuolleisuus on ollut suurta 30–60 %, mutta *C. auris* -infektion aiheuttamasta lisäkuolleisuudesta ei ole selvää näkemystä. Eläinmalleissa *C. auriksen* taudinaiheuttamiskyky on ollut samaa luokkaa *C. albicansin* kanssa.

C. auris on toistaiseksi ollut harvinainen löydös Euroopassa. Euroopan tautikeskuksen selvityksen mukaan *C. auris* löydöksiä oli vuosina 2013–2017 Euroopassa kuudessa eri maassa yhteensä 620. Yleisimmät maat, joihin tapaukset liittyivät, olivat Intia, Väli-Amerikan maat, Etelä-Afrikka, Israel ja Oman. Kaksi eurooppalaista laajempaa epidemiaa on kuvattu, toinen Lontoosta ja toinen Valenciasta.

Taulukko 2. Eri MDR-mikrobien erityispiirteiden vertailu.

Mikrobi	Taudin aiheuttamiskyky	Ihokolonisaatio	Ulostekolonisaatio	Kuivat pinnat	Kostea ympäristö	Henkilökuntakantajuus
MRSA	+++	+++	+	+	-	+
VRE	+	++ vaikeasti sairaat	+++	+++	+	-
ESBL- <i>E. coli</i> ESBL- <i>K. pneumoniae</i>	+++ ++/+++	+	+++	+	++	-
CPE	++/+++	+ vaikeasti sairaat	+++	+	++	-
MDR- <i>P. aeruginosa</i>	+	-	+		+++	rakennekynnet
MDR- <i>Acinetobacter</i>	+	++	+	+++	++	-
<i>C. auris</i>	+	+++	+	+++	-	-

+ vähäinen/harvinainen, ++ kohtalainen/kohtalaisen yleinen, +++ paljon/yleinen

7 Tavanomaiset varotoimet

Tavanomaiset varotoimet ovat infektioiden torjunnan perusta terveydenhuollossa. Näillä pyritään estämään mikrobien siirtymistä työntekijästä potilaaseen, potilaasta tai potilaan hoitoympäristöstä työntekijään ja edelleen työntekijän käsien välityksellä toisiin potilaisiin.

Tavanomaisia varotoimia noudatetaan aina kaikkien potilaiden ja pitkäaikaista hoitoa ja huolenpitoa antavien yksiköiden asukkaiden hoidossa.

Taulukko 3. Tavanomaisten varotoimien toteutus.

Potilaan ja vierailijoiden ohjaus	<p>Käsien desinfektio</p> <ul style="list-style-type: none"> osastolle ja potilashuoneeseen tullessa ja poistuessa ennen ruokailua WC-käyntien jälkeen yskimisen ja nenän niistämisen jälkeen <p>Yskimishygienia hengitystieinfektioissa</p> <ul style="list-style-type: none"> yskiessä ja aivastaessa suu ja nenä peitetään ensisijaisesti kertakäyttönenäliinalla. Nenäliina laitetaan välittömästi roskeen.
Huoneen valinta	<ul style="list-style-type: none"> 1-hengen omalla suihku- ja WC-tilalla varustettu huone, jos potilaan ympäristö kontaminoituu eritteillä (myös uloste ja virtsa, ihoilise) tai potilas ei kykene noudattamaan hygieniaohjeita
Huoneen varustelu	<ul style="list-style-type: none"> vain hoidossa tarvittavat välineet ja tarvikkeet eritahra desinfektioaine ja välineiden desinfektioon tarvittavat pyyhkeet ja desinfektioaine keräilyastia pistäville ja viiltäville jätteille patjan ja tyynyn hygieniasuoja tai kertakäyttöinen suojapöytä potilaskohtaiset voiteet, talkki ja hammastahna ym.
Käsihygienia	<ul style="list-style-type: none"> ei rannekelloa, sormuksia eikä käsikoruja lyhyet kynnet, ei rakenne- tai geelikynsiä käsien ihon kunnosta huolehtiminen <ul style="list-style-type: none"> käsien ihorikot hoidetaan kuntoon, tarvittaessa yhteys työterveyshuoltoon <p>Käsien desinfektio</p> <ul style="list-style-type: none"> ennen ja jälkeen potilaskosketusta tai aseptista toimenpidettä ennen suojakäsineiden tai muiden suojainten pukemista ja riisumisen jälkeen potilaan lähiympäristön koskettamisen jälkeen <p>Käsien pesu vedellä ja saippualla</p> <ul style="list-style-type: none"> kun kädet ovat näkyvästi likaiset tai tuntuvat likaisilta Norovirus- tai <i>Clostridium difficile</i> -ripulipotilaiden hoidossa, heidän hoitoympäristönsä tai infektioteriteiden koskettamisen jälkeen (huom. jo epäiltäessä ennen diagnoosin varmistamista)
Työvaatetus	<ul style="list-style-type: none"> työasussa lyhyet hihat tai hihat käärittyinä kyynärpäihin asti

Taulukko 3 jatkuu seuraavalla sivulla

Taulukko 3. Tavanomaisten varotoimien toteutus.

SUOJAIMET Suojakäsineet Suojatakki tai hihallinen suojaesiliina Kirurginen suu-nenäsuojus Suojalasit tai visiirimaski	<ul style="list-style-type: none"> • kun käsitellään verta, eritteitä, haavoja, ihorikkoja, limakalvoja tai kontaminoituneita alueita tai välineitä • kun vaara veri- tai eriteroiskeista • kun vaara veri- tai eriteroiskeista • kun vaara veri- tai eriteroiskeista esimerkiksi suunhoitoyksikössä
Veritartunnan vähentäminen	<ul style="list-style-type: none"> • näkyvien veritahrojen välitön poisto • pistävät ja viiltävät esineet suoraan hylsytämättä keräysastiaan • turvavälineiden käyttö
HOITOYMPÄRISTÖ Hoito- ja tutkimusvälineet Siivous Likapyykki, eritteet ja jätteet	<ul style="list-style-type: none"> • puhdistus, desinfektio tai sterilointi käyttötavan mukaan • heikosti emäksinen yleispuhdistusaine ja potilaspaikkakohtaiset mikrokuitusiivouspyyhkeet • ne potilaan hoitoympäristössä olevat välineet esimerkiksi infuusioautomaatit, joita laitoshuolto ei puhdistaa, pyyhittää kertakäyttöisillä desinfioivilla liinoilla • suunhoitoyksikössä kosketuspinnat puhdistetaan päivittäin kertakäyttöisillä siivouspyyhkeillä, yleispuhdistusaineella tai desinfioivilla pyyhkeillä • pyykki ja jätteet ohjeiden mukaisesti • eritteet kaadetaan viemäriin tai desinfioivaan huuhtelukoneeseen roiskeita välttäen

8 Torjunta akuuttisairaaloissa ja -osastoilla

Akuuttiosastoksi määritellään sellainen erikoissairaanhoidon tai perusterveydenhuollon osasto tai kuntoutus-osasto, jolta potilaita kotiutuu.

8.1 Osastojen, poliklinikoiden ja toimenpideyksiköiden ohjeistus

8.1.1 MDR-mikrobin kantaja vuodeosastolla

Ohje koskee myös päivystyspoliklinikan vuodepotilaita.

- * MRSA-, VRE-, CPE, ESBL-*Klebsiella pneumoniae* ja *C. auris* -kantajat hoidetaan kosketusvarotoimien mukaisesti

- * MDR-*P. aeruginosa*, MDR-*Acinetobacter*

Sairaanhoitopiiri voi epidemiologisen tilanteensa ja resurssiensa mukaan ohjeistaa osastot

- tekemään riskipohjaisen arvion kosketusvarotoimien tarpeesta

TAI

- ottamaan arkipäivänä yhteyttä kyseisen yksikön hygieniahoitajaan tai infektiolääkäriin kosketusvarotoimien tarpeen arvioimiseksi

TAI

- hoitamaan kaikki kantajat kosketusvarotoimin

- * ESBL-*E. coli* ja muut kuin *K. pneumoniae* ESBL-enterobakteerit

Sairaanhoitopiiri voi resurssiensa mukaan ohjeistaa osastot

- tekemään riskipohjaisen arvion kosketusvarotoimien tarpeesta

TAI

- ottamaan arkipäivänä yhteyttä kyseisen yksikön hygieniahoitajaan tai infektiolääkäriin kosketusvarotoimien tarpeen arvioimiseksi

Riskipohjainen kosketusvarotoimien tarpeen arviointi

Riskipohjainen kosketusvarotoimien tarpeen arviointi ottaa huomioon sekä potilaan tartuttavuuden (potilaskohtaiset riskitekijät) että hoitoyksikön (yksikössä suuri vaara tartunnoille ja/ tai tartunnan saaneilla riski saada vakava infektio). Potilaskohtaisia riskitekijöitä ovat kolonisaation laajuus, uloste- ja virtsainkontinenssi, erittävät haavat jne.

Kouluttamisen lisäksi osastoja voidaan ohjeistaa riskipohjaiseen kosketusvarotoimien tarpeen arviointiin laatimalla automaattinen opasteteksti tietojärjestelmään.

8.1.2 Epäily MDR-mikrobin kantajuudesta vuodeosastolla

Ohje koskee myös päivystyspoliklinikan vuodepotilaita.

1) Hälytysjärjestelmässä tai sairauskertomuksessa on tieto MDR-altistuksesta

- * noudatetaan tavanomaisia varotoimia.
- * potilaasta otetaan taulukon mukaiset seulontanäytteet (kahdet näytteet peräkkäisinä päivinä).

- **negatiiviset seulontanäytteet:** sairaalan ohjeistuksen mukaisesti osasto joko ilmoittaa negatiivisista seulontanäytevastauksista hygieniahoitajalle altistustiedon poistamiseksi tai poistaa altistustiedon itse.
- infektiontorjuntayksikkö harkitsee tapauskohtaisesti, estääkö käytössä oleva/ollut mikrobilääkitys MRSA-altistustiedon poiston.
- **positiiviset seulontanäytteet:** potilaan hoidossa noudatetaan kosketusvarotoimia. Infektiontorjuntayksikkö ohjeistaa jatkotoimenpiteet.

2) Muut potilaat, joilla on MDR-mikrobin epäily

- * noudatetaan kosketusvarotoimia, kunnes seulontanäytevastaukset ovat poissulkeneet MDR-kantajuuden.
 - potilaasta otetaan taulukon mukaiset seulontanäytteet (kahdet näytteet peräkkäisinä päivinä).
- * Tällaisia potilaita ovat
 - sairaalahoitajakso (> 24 t) tai toimenpide ulkomaisessa sairaalassa vuoden sisällä
 - infektiorjuntatiimi voi nykyisessä epidemiologisessa tilanteessa rajoittaa *C. auris* -epäilyn vain suoriin sairaalasiirtoihin tai korkean riskin osastoihin kuten teho-osastot ja hematologiset osastot tai rajoittaa seulonta niihin potilaisiin, jotka täyttävät molemmat edellä mainitut kriteerit.
 - infektiolääkäri voi potilaskohtaisen riskiarvion perusteella
 - suositella MRSA-seulontanäytteiden ottoa, vaikka ulkomaisesta sairaalahoidosta on kulunut yli vuosi.
 - suositella seulontanäytteiden uusimista, kun kyseessä on suora sairaalasiirto ulkomaisesta sairaalasta ja vaikean sairauden hoito pitkittyy esim. tehohoito.
 - lähetetiedoissa yms. mainitaan, että potilas siirtyy 1) osastolta, jossa on epidemia 2) endeemisestä pitkäaikaista hoitoa tai hoivaa antavasta yksiköstä tai 3) hän on ollut hoidettavana vuoden sisällä endemisessä kotimaisessa sairaalassa.
 - asuminen pakolaisleirillä, vastaanottokeskuksessa tai ulkomaisessa lastenkodissa vuoden sisällä
 - erityisesti MRSA
 - potilas tuo esille, että samassa taloudessa asuu MDR-mikrobin kantaja esim. MRSA-kantaja.
 - jos potilas on samasta syystä seulottu aiemmin ja näytteet ovat olleet negatiiviset, kosketusvarotoimia ja näytteitä ei pääsääntöisesti tarvita.
 - sairaanhoitopiirin infektiorjuntayksikkö voi määritellä muitakin potilasryhmiä, joilla tulee epäillä MDR-mikrobin kantajuutta. Epäily voi koskea kaikkia MDR-mikrobeja tai ainoastaan yhtä mikrobia. Tällaisia potilasryhmiä ovat esimerkiksi
 - suonensisäisiä huumeita käyttävät – MRSA-epäily
 - sikatilakontakti esim. asukas tai työntekijä – MRSA-epäily

Taulukko 4. Seulontanäytteiden ottopaikat.

Mikrobi	Sierainten etuosa	Haava, iho, merkittävä iholeesio, vastasyntyneen napa	Virtsa	Nielu, perineum, rektum tai uloste	Trakea, jos keinoilmatie
MRSA	+	haava, merkittävä iholeesio, vastasyntyneen napa	katetrivirtsa	nielu tai perineum tai rektum tai uloste	+
<i>C. auris</i>		kainalot, nivuset		nielu ja rektum	+
Muut MDR-mikrobit		haava	virtsa tai vain katetrivirtsa	rektum tai uloste	+

8.1.3 Toiminta poliklinikalla

Poliklinikalla tarkoitetaan ajanvarauspoliklinikoita ja neuvoloita. Ohjetta noudatetaan myös hoidettaessa käveleviä potilaita päivystyspoliklinikoilla.

- * epäily MDR-mikrobin kantajuudesta
 - tavanomaiset varotoimet
- * VRE-, CPE-, ESBL-*E. coli*-, ESBL-*K. pneumoniae*-, MDR-*P. aeruginosa*-, MDR-*Acinetobacter* ja *C. auris* -kantajat
 - tavanomaiset varotoimet
- * MRSA-kantaja
 - kosketusvarotoimet lähihoidossa ja kun tehdään toimenpiteitä esimerkiksi haavan hoitoja
 - tutkimus- ja hoitovälineet ovat kertakäyttöisiä, potilaskohtaisia tai ne desinfioidaan käytön jälkeen

8.1.4 Toiminta toimenpideyksikössä (katso myös kappale 10)

Toimenpideyksiköllä tarkoitetaan leikkaussaleja, röntgenin toimenpidehuoneita, endoskopiayksiköitä jne.

- * tieto MDR-altistuksesta
 - tavanomaiset varotoimet
- * muu syy epäillä MDR-mikrobin kantajuutta
 - kosketusvarotoimet, kunnes seulontanäytevastaukset ovat poissulkeneet MDR-mikrobin kantajuuden
- * MRSA-, VRE-, CPE-, ESBL-*Klebsiella pneumoniae* ja *C. auris* -kantajat
 - kosketusvarotoimet
 - heräämössä oma hoitaja
 - leikkaussalissa tapahtuva jälkivalvonta on tarpeen vain, jos peittelyistä huolimatta on epäiltävissä, että potilaan ympäristö kontaminoituu laajasti MDR-mikrobilla. Esimerkki tällaisesta tilanteesta on MRSA-kantaja, jolla on runsaasti hilseilevä ihottuma tai kyseessä on laajasti kolonisoitunut CPE tai *C. auris* -kantaja.
 - tavanomaiset siivouskäytännöt
- * MDR-*P. aeruginosa*-, MDR-*Acinetobacter* ja ESBL-*E. coli* -kantajat
 - kosketusvarotoimet tehdyn riskiarvion perusteella

8.2 Sairaanhoitopiirin infektiorjuntayksikön toiminta

Sairaanhoitopiirin infektiorjuntayksikkö vastaa

- * MDR-mikrobin altistusrekisteristä (katso kappale 8.2.1)
- * MDR-kantajarekisteristä (katso kappale 8.2.2)
- * MDR-mikrobien aiheuttamien epidemioiden tunnistamisesta ja torjumisesta koko sairaanhoitopiirin alueella (katso kappale 8.2.3)
- * siitä, että potilaan hoitoon osallistuvat henkilöt saavat koulutusta ja ohjeistusta MDR-mikrobeista ja niiden torjuntatoimista (tavanomaiset varotoimet ja kosketusvarotoimet).

Sairaanhoitopiirin infektiorjuntayksikkö voi halutessaan siirtää osan yllä mainituista tehtävistä kunnan tai kaupungin tartuntatautilääkärin johtamalle infektiorjuntayksikölle.

8.2.1 Altistusrekisteri

Yksittäisen potilaan altistustiedon poistaminen

- * kotiutuneen potilaan altistustieto voidaan purkaa, jos avohoidossa tai uudelleen sairaalaan sisäänoton yhteydessä otetut kahdet taulukon mukaiset seulontanäytteet ovat negatiiviset.
 - jotkut mikrobilääkkeet voivat huonontaa seulontatestien herkkyyttä todeta MRSA-kantajuus. Infektiontorjuntayksikkö voi ottaa mikrobilääkehoidon vaikutuksen huomioon arvioidessaan, voidaanko MRSA-altistustieto purkaa.
- * infektiontorjuntayksikkö arvioi viimeistään vuoden kuluttua, onko riskitietomerkinnälle enää perusteita, vaikka potilaasta ei olisikaan saatu seulontanäyttevastauksia.
 - harkinnan pohjana käytetään muista samassa yhteydessä altistuneista saatuja seulontanäyttevastauksia, altistustilanteen luonnetta (huonealtistus, osaston luonne jne.), kyseisen MDR-mikrobin laatua jne.

Epidemiatilanteessa infektiontorjuntayksikkö ohjeistaa erikseen, koska altistustieto voidaan purkaa.

8.2.2 Kantajarekisteri

- * kantajarekisteriin laitetaan MRSA-, VRE-, CPE-, ESBL-*E. coli*-, ESBL-*K. pneumoniae*-, MDR-*P. aeruginosa*-, MDR-*Acinetobacter* ja *C. auris* -kantajat.
 - ESBL-*E. coli* kantajien laittaminen ei ole tarpeen, jos
 - epidemiat havaitaan ilman rekisteriä.
 - sairaanhoitopiirillä ei ole riskipohjaista suositusta kosketusvarotoimien käytöstä ESBL-*E. coli* -kantajien hoidossa.
- * infektiontorjuntayksikkö päättää tapauskohtaisesti, koska MRSA-, VRE-, CPE-, ESBL-*K. pneumoniae* ja *C. auris* -kantajuus voidaan katsoa päättyneeksi.
 - harkinta tehdään aikaisintaan vuoden kuluttua viimeisestä positiivisesta näytteestä (kliininen näyte tai seulontanäyte)
 - harkinta voidaan tehdä aikaisemmin, jos MRSA-limakalvokantajuutta tai VRE-, CPE- ja ESBL-*K. pneumoniae* -ulostekantajuutta ei ole koskaan todettu.
 - kantajatiedon poistamiseen vaaditaan vähintään kolmet negatiiviset seulontanäytteet
 - infektiontorjuntayksikkö voi edellyttää, ettei potilas saa mikrobilääkehoitoa tai erikseen määriteltävää mikrobilääkettä näytteiden ottohetkellä tai tietyn varoajan aikana, kun kyseessä on MRSA.
- * infektiontorjuntayksikkö päättää tapauskohtaisesti, koska MDR-*P. aeruginosa*- ja MDR-*Acinetobacter* -kantajuus voidaan katsoa päättyneeksi.
 - harkinta tehdään aikaisintaan vuoden kuluttua viimeisestä positiivisesta näytteestä (kliininen näyte tai seulontanäyte).
 - kantajuustieto voidaan purkaa, jos potilas on parantunut ja pitkäaikaisen kolonisaation riskitekijät ovat poistuneet esimerkiksi vierasesineet virtsateissä, krooniset haavat jne.
 - tämän lisäksi infektiontorjuntayksikkö voi edellyttää negatiivisia seulontanäytteitä.
- * ESBL-*E. coli* -kantajuustieto poistetaan kantajarekisteristä pääsääntöisesti vuoden kuluttua.
 - infektiontorjuntayksikkö voi tapauskohtaisesti päättää olla poistamatta kantajuustietoa. Tällaisia tapauksia ovat esimerkiksi seuraavat: 1) ESBL-*E. coli* -kolonisaatio kroonisessa parantumattomassa haavassa tai 2) potilaan vakavan sairauden hoito esimerkiksi pahanlaatuisen kasvaimen sytostaattihoito on edelleen kesken.

8.2.3 Epidemioiden tunnistaminen ja torjunta

Sairaanhoitopiirin infektion torjuntayksikön toiminta, kun MDR-mikrobi löytyy joko kliinisestä näytteestä tai seulontanäytteestä potilaalta, jota ei ole hoidettu kosketusvarotoimin tai omalla WC-tilalla varustetussa 1-hengen huoneessa.

- * infektion torjuntayksikkö päättää, keillä sairaaloissa ja muissa yksiköissä samaan aikaan hoidettavana olleilla potilailla on ollut vaara saada MDR-mikrobin tartunta (tai olla toiminut tartunnanlähteenä) ja ohjeistaa näiden potilaiden seulontanäytteiden oton.
 - MRSA-, VRE-, CPE-, ESBL-*K. pneumoniae* tai *C. auris* -tapauksen tultua ilmi tällaisia potilaita ovat samassa potilashuoneessa, samassa toiminnallisessa yksikössä tai samaa WC- ja/ tai suihkutilaa käyttäneet potilaat.
 - MDR-*P. aeruginosa* ja MDR-*Acinetobacter* altistuneita määriteltäessä infektion torjuntayksikkö voi käyttää riskipohjaista arviota.
 - löydös osastolla, jossa hoidettavana potilaita, joilla on suuri tartuntojen ja/tai vakavien infektioiden riski
 - potilas arvioidaan kliinisten tietojen tai seulontanäytevastausten perusteella tartuttavaksi
 - kannalla todetaan epidemioita aiheuttanut karbapenemaasigeeni
 - ESBL-*E. coli*
 - infektion torjuntayksikkö arvioi kyseisen yksikön aiempien *E. coli* -eristysten perusteella, onko epidemia mahdollinen.
 - jos infektion torjuntayksikkö päättää seuloa altistuneiksi määrittelemiään potilaita, tulee ennalta päättää, mihin toimenpiteisiin seulonnat johtavat.
 - infektion torjuntayksikkö päättää, tuleeko tartunnan vaarassa olleita potilaita hoitaa kosketusvarotoimin kunnes seulontanäytteet on todettu negatiivisiksi.

Kun altistuneiden seulontanäytteet eivät osoita tartuntoja tapahtuneen, jatkotoimenpiteitä ei pääsääntöisesti tarvita.

- * jos sairaalassa/laitoksissa edelleen sisällä olevien potilaiden seulonnassa ei saada riittävää käsitystä siitä, onko tartuntoja tapahtunut tai muista syistä on perusteltua epäillä jo kotiutuneiden potilaiden olevan MDR-mikrobin kantajia, voi infektion torjuntayksikkö
 - laittaa potilaan altistusrekisteriin.
 - ohjata altistuneiksi katsomansa potilaat poliklinikalle tai terveyskeskukseen seulontanäytteiden ottoa varten.
- * **poikkeus:** CPE ja *C. auris* kliinisestä näytteestä
 - epidemioissa tartunnat voivat tulla esille pitkän ajan kuluttua, joten korkean riskin potilaiden (pitkä hoitoaika, runsaasti mikrobilääkkeitä (CPE) tai sienilääkkeitä (*C. auris*)) pisteseulontojen toistaminen voi olla perusteltua.

Kun kyseessä on kliininen näyte, tulee tehdä tartunnan jäljitys.

- * tartunnan alkuperää on tarpeen arvioida, kun kyseessä on MRSA, VRE, CPE tai *C. auris*. Mahdollisen ulkomaisen altistuksen puuttuminen varmistetaan. Jollei tällaista ole todettavissa toimitaan seuraavasti:
 - selvitetään, onko 12 kk aikana potilaan hoito-osastoilla ollut muita sellaisia VRE tai CPE-kantajia, joilla on ollut sama resistenssigeeni (VRE, CPE) tai saman *spa*-tyypin omaava MRSA-kantaja.
 - jos tällaisia todetaan, on epidemia todennäköinen paitsi, jos kyseessä on yksittäinen saman yleisen MRSA *spa*-tyypin kantaja. Jälkimmäisessä tapauksessa voidaan jäädä seuraamaan uusien tapausten ilmaantumista.

- jos kyseessä on *C. auris* -löydös, läpikäydään mikrobiologien kanssa kaikki potilaan hoito-osastojen *Candida*-eristykset taannehtivan 12 kk ajalta tunnistamattomien *C. auris* -löydösten poissulkemiseksi.
 - jos uusia tapauksia löytyy, on epidemia varmistunut.
- * jos kyseessä on MDR-*P. aeruginosa* ja MDR-*Acinetobacter* selvitetään, onko 12 kk aikana potilaan hoito-osastoilla ollut muita samanlaisen herkkyysprofiilin löydöksiä.
 - jos muita tapauksia löytyy, on osastolla MDR-*Acinetobacter* -epidemia tai MDR-*P. aeruginosa* -epidemia, jos löydöksillä on sama karbapenemaasigeeni, löydöksiä on useita tai löydösten määrä on selvästi aiempaa suurempi.
- * jos kliinisestä näytteestä on löytynyt ESBL-*Klebsiella pneumoniae*- tai useampia ESBL-*E. coli* -löydöksiä.
 - selvitetään, onko ko. löydöksiä ollut potilaan hoito-osastoilla tavanomaista enemmän viimeisten 12 kk aikana. Taannehtiva aika määräytyy osastolla otettujen bakteeriviljelyiden määrästä.
 - jos tapausmäärä on lisääntynyt, on syytä epäillä epidemiaa.
 - kantojen tyypittäminen voi auttaa epidemian toteamisessa.

Altistuneiden seulontanäytteet osoittavat, että tartuntoja on tapahtunut tai tartunnanäjljitys viittaa epidemiaan.

* toimenpiteet kuten kappaleessa 8.3 on kuvattu.

8.3 Torjuntatoimet MDR-mikrobin aiheuttamassa epidemiassa

8.3.1 Uusia MDR-tapauksia löytyy seulonnassa, joka on tehty, kun MDR-mikrobi on löytynyt joko kliinisestä näytteestä tai seulontanäytteestä potilaalta, jota ei ole hoidettu kosketusvarotoimin

- MDR-kantajiksi varmistuneet potilaat sijoitetaan 1-hengen huoneeseen tai kohortoidaan. Hoidossa noudattetaan kosketusvarotoimia. Jos liikkuvien potilaiden huoneessa ei ole omaa WC-tilaa, järjestetään sellainen osaston muista tiloista. Kantajuudesta tehdään merkintä kantajarekisteriin.
- uusille MDR-kantajiksi varmistuneille altistuneet potilaat kartoitetaan ja sairaaloissa tai muissa hoitoyksiköissä sisällä olevat seulotaan
- infektion torjuntayksikkö päättää, laitetaanko kotiutuneet potilaat altistusrekisteriin tai ohjataanko heidät seulontanäytteisiin
 - kun MRSA löytyy sattumalta kliinisestä näytteestä, voidaan kolonisaationäytteiden avulla saada lisätietoa siitä, onko kyseinen potilas mahdollisesti ollut MRSA-kantaja jo sairaalaan tullessa
- seulonnat laajennetaan käsittämään koko solu tai osasto.
 - jos osaston eri soluilla on omat WC- ja pesutilat ja omat työvuorokohtaiset hoitajat, voidaan seulonta rajoittaa käsittämään vain kyseinen solu.
- koko osasto tai solu siivotaan kosketusvarotoimien mukaisesti.
- osaston henkilökunnalle annetaan koulutusta tartunnantorjunnasta.

8.3.2 Toiminta, kun MDR-mikrobin aiheuttamia tartuntoja on tapahtunut useammassa kuin yhdessä potilashuoneessa (= laaja epidemia)

Laaja epidemia tai sen epäily

- osaston tai solun seulonnat osoittavat laajaa epidemiaa tai
- tietyn ajan kuluessa kliinisistä näytteistä löytyy odotettua enemmän tiettyä MDR-mikrobia.

Se, mikä määrä löydöksiä ja millä aikavälillä herättää epidemiaepäilyn, riippuu sekä mikrobista että siitä, kuinka paljon bakteeriviljelynäytteitä kyseisellä osastolla otetaan. Epidemian havaitsemista vaikeuttaa myös se, että näytteet, joista MDR-mikrobi löytyy, on voitu ottaa muualla kuin epidemiaosastolla. Epidemian havaitseminen vaatii usein tartunnan jäljitystä eli aikaisempien hoitojaksojen läpikäyntiä. Koska havaitseminen on vaikeaa, päävastuu siitä kuuluu sairaanhoitopiirin infektion torjuntayksikölle.

Toimenpiteet

- MDR-mikrobin kantajiksi todettuja ja altistuneita potilaita hoidetaan omissa kohorteissaan. Hoidossa noudatetaan kosketusvarotoimia. Uudet potilaat sijoitetaan muihin huoneisiin ja heille osoitetaan oma WC- ja suihkutila.
- jos suihkutiloja ei ole riittävästi, käyvät MDR-kantajat suihkussa päivän viimeisinä. Suihkutila siivotaan ja kuivataan huolellisesti kaikkien potilaskäyntien välillä (katso kappale 10).
- jos uusia potilaita on pakko sijoittaa samoihin huoneisiin altistuneiden potilaiden kanssa, valitaan altistuneiden huoneisiin sellaisia potilaita, joilla on mahdollisimman vähäinen riski saada kyseisen mikrobin aiheuttama vakava infektio. Näihin huoneisiin ei sijoiteta myöskään sellaisia potilaita, joiden eritteet kontaminoivat ympäristöä tai jotka eivät kykene noudattamaan hygieniaohteja.
- osastolla tai solussa hoidettavana olevat altistuneet ja uudet potilaat seulotaan viikon välein. Seulonnat voidaan lopettaa pääsääntöisesti kahden peräkkäisen negatiivisen seulontakierroksen jälkeen.
 - CPE-epidemiassa seulontoja on usein syytä jatkaa pidempään, koska seulontatestin herkkyys ei ole hyvä ja voi kestää pitkään ennen kuin CPE-määrä ulosteesta ylittää testin herkkyysrajan.
 - jos osastolla on epidemian päättymisen jälkeen hoidettavana useita kantajia tai laajasti kolonisoitunut kantaja, harkitaan, onko jatkossa tarpeen tehdä kertaluonteisia seulontatutkimuksia
 - seulonnat voidaan tehdä kohdennetusti, esimerkiksi seulontanäytteet erittävistä haavoista 2 viikon välein.
- henkilökunnalle annetaan tietoa epidemiasta ja sen aiheuttamista toimista sekä kyseisestä MDR-mikrobista.
- osaston tavanomaiset hygieniakäytännöt läpikäydään ja korjataan puutteet. Henkilökunnalle annetaan koulutusta tartunnantorjunnasta. Niitä potilashoidossa olevia henkilöitä, joilla on käsien ihosta ongelmia, kehoitetaan kääntymään työterveyshuollon puoleen.
- siivousta tehostetaan. Hoitotavarat siirretään suljettuihin kaappeihin ja laatikoihin mahdollisuuksien mukaan.
- epidemiasta tiedotetaan sairaalan ja kyseisen osaston tai toimialan johtoa.
- potilaita ja heidän omaisiaan tiedotetaan epidemiasta ja annetaan sekä suullista että kirjallista tietoa kyseisestä MDR-mikrobista.
- mikrobiologista laboratoriota tiedotetaan epidemiasta. Mikrobiologien kanssa sovitaan kantojen mahdollisesta tyypittämisestä ja sen aikataulusta.
- määritetään epidemiajakso. Epidemiajaksolla muihin hoitolaitoksiin siirtyneiden potilaiden altistumisesta tiedotetaan kyseisen hoitolaitoksen tartunnantorjunnasta vastaavaa henkilöä. Epidemiajakson aikana sisällä olleet kotiutuneet potilaat merkitään altistusrekisteriin tai heidät ohjataan seulontanäytteisiin.
 - **epidemiajakso** alkaa siitä päivästä, kun osastolla kaikkein kauimmin hoidossa ollut potilas on kirjattu sisään ja päättyy siihen päivään, kun uusien potilaiden tartuntoja ei enää todeta. Tartunnan jäljityksen seurauksena tähän alustavaan epidemiajaksoon saattaa tulla muutoksia. Jos epidemiajakso on useiden kuukausien mittainen, tulee mahdollisuuksia epidemiajakson rajaukseen miettiä jo tässä vaiheessa. Epidemiajakso voidaan rajata lyhyemmäksi kuin hoitojakso, jos kantajalta on hoitojakson aikana otettu sellaisia bakteeriviljely- tai seulontanäytteitä, joista MDR-mikrobin olisi pitänyt löytyä. Myös hoitojaksokuvaajan avulla voidaan joskus päätellä ajankohta, jonka jälkeen tartunnat ovat tapahtuneet.

Toimenpiteet, kun tartunnat jatkuvat uusien seulojien perusteella

Se, että altistuneet potilaat osoittautuvat MDR-mikrobin kantajiksi uusien viikkoseulojien perusteella, johtuu yleensä siitä, että seulojatestien herkkyys todeta kantajuus ei ole riittävä. Se voi myös olla merkki siitä, että osastolla tapahtuu edelleen tartuntoja. Jos altistuneista löytyy tartunnan saaneita vielä ensimmäisen viikkoseulonnan jälkeenkin, tulee altistuneet ja uudet potilaat kohortoida erikseen, jollei sitä ole aiemmin tehty. Jos on mahdollista, myös henkilökunta kohortoidaan. Usein tämä on mahdollista päivävuoron aikana. Kohorttien perustaminen johtaa helposti hoitopaikkojen sulkemiseen. Hoitopaikkojen sulkemisen tulee aina olla suhteessa epidemian vakavuuden kanssa. Epidemiasta vastaavien henkilöiden tulee päivittäin miettiä potilaiden sijoittelu osastolla siten, että hoitopaikkoja menetetään mahdollisimman vähän.

Tartuntojen jatkumiseen viittaa se, että myös uusien potilaiden seulojatestit osoittautuvat positiivisiksi. Lisävarmistusta voidaan saada herkkyysmäärittelyistä ja/tai tyyppitulosista.

Vaihe 1

- osaston sekä tavanomaisten että kosketusvarotoimiin liittyvien hygieniakäytäntöjen asianmukainen toteutuminen varmistetaan. Tarvittaessa lisätään henkilökuntaresursseja, jos resurssien puute on syynä siihen, että käytännöt eivät toteudu. Useimmiten käytännöissä on puutteita ja niiden korjaaminen lopettaa tartunnat.
- jos hygieniakäytännöissä ei ole puutteita, voi henkilökunnan käsikantajuus olla syynä tartuntoihin, kun on kyse MRSA-epidemiasta. Käsien iho-ongelmaiset ohjataan työterveyshuoltoon (jollei aiemmin tehty) tai työterveyshuolto voi tehdä hoitohenkilökunnan käsien kunnon tarkistamisen potilastyöhön osallistuville.

Vaihe 2

- arvioidaan, voivatko uudet positiiviset löydökset johtua siitä, että sisään otettavat potilaat ovat MDR-kantajia jo tullessaan. Yleensä tämä johtuu siitä, että epidemiajakso on väärin määritelty tai tartunnanjaljitys on epäonnistunut. Tartuntoja on saattanut tapahtua myös jatkohoitoyksikössä. Tarvittaessa seulojat voidaan laajentaa koskemaan uusien potilaiden sisäänottohetkeä. Myös aiemmin kantajiksi todetuista potilaista voi uudelleen sisäänoton yhteydessä olla hyödyllistä ottaa kolonisaatio-näytteet tartuttavuuden arvioimiseksi.
- mietitään, voiko tartuntojen syynä olla ympäristölähte. Tavallisimmin tämä tulee kyseeseen MDR-*P. aeruginosa* ja MDR-*Acinetobacter* ja CPE-epidemioissa. Käydään tarkemmin läpi kaikki potilaiden hoidossa käytettävät hoitovälineet ja niiden puhdistuskäytännöt, kaikki hoidossa käytettävät nesteet ja lääkkeet sekä potilashuoneet ja pesutilat. Otetaan tarvittaessa työhypoteesin mukaisia ympäristönäytteitä. Ympäristönäytteiden otosta sovitaan mikrobiologisen laboratorion kanssa.
- arvioidaan, onko tarpeen tehostaa siivousta edelleen. Erityisesti VRE, MDR-*Acinetobacter* ja *C. auris* elävät pitkiä aikoja myös kuivilla pinnoilla ja CPE, MDR-*Acinetobacter* ja *-P. aeruginosa* saniteettitiloissa. Desinfektioaineiden käyttöä päivittäissiivouksessa voidaan harkita. Loppusiivouksen apuna voidaan käyttää tarkistuslistoja erityisesti huoneissa, joissa on paljon terveydenhuollon laitteita ja välineitä. Myös esimerkiksi siivousliinojen menekkiä voidaan arvioida etu- ja jälkikäteen. Siivouksen laatua voidaan tarvittaessa monitoroida joko havainnoinnilla tai käyttämällä fluoresoivaa markkeria tai bioluminesenssia (katso kappale 10).
- jos kyseessä on MRSA-epidemia, mietitään, onko tartuntojen syynä henkilökuntakantaja. Tehdään käsien kunnon tarkistus, jollei ole jo aiemmin tehty. Harkitaan henkilökunnanäytteiden ottamista.
- jos on epätodennäköistä, että muut vaiheen 2 muut toimenpiteet lopettavat tartunnat, kohortoidaan henkilökunta kaikissa työvuoroissa ja harkitaan osaston kolonisaatiopaineen vähentämistä. Jos osaston

tilat ovat eristämistä ajatellen puutteellisia, voidaan MDR-kantajan siirtämistä toiselle osastolle harkita. Siirto edellyttää sitä, ettei potilaan sairauden hoito huonone.

- MRSA-kolonisaatiopainetta voidaan vähentää kevennyshoidoilla. Ihon klorheksidiinipesuilla voidaan mahdollisesti vähentää kolonisaatiopainetta myös VRE-, CPE-, ESBL-*K. pneumoniae* ja *C. auris* epidemioissa (katso kappale 11.2).

Vaihe 3

- osasto suljetaan uusilta potilailta, siihen saakka, kunnes MDR-kantajat ovat kotiutuneet tai siirtyneet muihin hoitopaikkoihin.
- joskus CPE, ESBL tai MDR-*P. aeruginosa* -epidemiaa ylläpitää viemärin tai tuovan vesijohtoputkiston biofilmi. Pelkän lavuaarin tai WC-istuimen uusiminen ei välttämättä tuo pitkäaikaista ratkaisua vaan ainoa keino ongelman ratkaisemiseksi on koko putkiston uusiminen. Ympäristönäytteet eivät välttämättä ole positiivisia, jos kyseessä on biofilmi-ongelma. Siinä tapauksessa kloorikäsittelyllä voidaan mikrobit saada irtoamaan biofilmistä ja sen jälkeen viljeltyä.

Vaikka toimenpiteet on jaoteltu vaiheisiin 1–3, voidaan niiden käyttöönottoaikataulua vaihtaa todetun MDR-mikrobin mukaan sekä sen mukaan, mitä työhypoteeseja epidemian syntyyn vaikuttavista seikoista on tullut esille.

Vaiheiden 1 ja 2 aikana osaston altistuneiden ja uusien potilaiden seulontoja jatketaan viikoittain, kunnes kahdessa seulonnassa ei enää löydy tartunnan saaneita. Jos osaston kolonisaatiopaine jatkuu, on tämän jälkeenkin syytä tehdä vähintään suunnattuja seulontoja (pisteseulonnat). Seulontavälejä voidaan harkita harvennettaviksi.

- yksikkökohtaisia seulontoja tehtäessä voidaan näytteitä ottaa vain yleisimmästä kolonisaatiopaikasta esim. MRSA:ssa sierainten etuosa, *C. auris* kainaloista ja nivusista sekä VRE:ssä ja CPE:ssä haavoista ja rektumista.

Epidemioiden yhteydessä todetusta MDR-mikrobin kantajuustieto viedään kantajarekisteriini. Myös altistuksesta voidaan tehdä vastaavat merkinnät. Kun altistumisesta tehty merkintä ei enää palvele epidemian torjuntaa, poistetaan tieto.

Osaston sulkeminen uusilta potilailta on äärimmäinen epidemiaa rajoittava keino. Sulkua suunniteltaessa tulee varmistua, että MDR-mikrobin aiheuttamien vakavien infektioiden riski ja infektioiden aiheuttama lisäairastavuus ja -kuolleisuus ovat suurempia kuin ne riskit, jotka syntyvät, kun potilaiden pääsy tarvitsemaansa hoitoon vaikeutuu tai viivästyy osastosulun takia. Osastosulun yhteydessä tulee myös kartoittaa mahdollisuudet avata muita korvaavia hoitopaikkoja.

8.3.3 Tartunnanjäljitys osoittaa tartuntoja tapahtuneen pitkän ajan kuluessa, mutta osataseulonta ei osoita epidemiaa

Syyt

- epidemia on sammunut itseksensä.
- tartunnat tulevat esille vasta pitkän ajan kuluessa seulontatestin huonon herkkyyden takia.
- tartunnat johtavat kolonisaatioon vain vaikeasti sairailta runsaasti mikrobilääkkeitä saaneilla potilailla (kolonisaatioresistenssi matala) ja/tai mikrobilääkehoidon jälkeen (rikastuminen).
- tyypillistä CPE-epidemioissa

Toimenpiteet

- viikkoseulontoja jatketaan pitkään.
- arvioidaan voiko syynä olla vesijohto- tai viemäriputkiston biofilmi.
 - CPE, ESBL, MDR- *P. aeruginosa* -epidemiat
- muun seulontastrategian luominen

8.3.4 Seulontastrategian valinta laajassa ja/tai pitkittyneessä epidemiassa

Jos epidemia on ollut vaikeasti hallittava, pitkittynyt tai käsittänyt useita eri hoitolaitoksia, voi olla perusteltua luoda seulontastrategia esimerkiksi sisäänoton yhteydessä. Seulontastrategia voi auttaa epidemian hallinnassa tilanteissa, joissa epidemia-aika on vaikeasti määriteltävissä tai epidemia jatkuu eikä ole selvää, missä tartunnat ovat tapahtuneet. Tämä voi olla vaihtoehto sille, että altistusrekisteriin laitettaisiin suuri joukko mahdollisesti altistuneita potilaita.

- seulonta voidaan kohdentaa seuraavasti
 - kaikki tietyllä aikajaksolla yksikössä hoidettavana olleet potilaat uudelleen sisäänoton yhteydessä.
 - riskiosastoille otettavat potilaat (esim. teho-osasto).
 - korkean infektioriskin potilaat (esim. hematologiset osastot)
 - korkean tartuttavuuden potilaat (esim. ripuloivat, haavapotilaat)
 - potilaat, joilla on pitkiä ja tai toistuvia hoitojaksoja epäilyksen alla olevissa yksiköissä.

8.3.5 Mikrobiologinen laboratorio ja epidemia

Seulontanäytteet

- mikrobiologista laboratoriota on syytä informoida, jos seulontanäytteitä suunnitellaan otettavan runsaasti.
 - laboratorion resursointi ja vastauskäytäntö

Tyypittäminen

- kantojen tyypittäminen voi auttaa epidemian tunnistamisessa.
 - ESBL-*E. coli* ja ESBL-*K. pneumoniae*, MDR-*P. aeruginosa*
 - MRSA kokogenomisekvenointi laajassa epidemiassa, kun aiheuttaja on yleinen *spa*-tyyppi.

Ympäristönäytteet

- ympäristölähteen selvittäminen työhypoteesin mukaan
 - yhteys laboratorioon ennen näytteiden ottoa oikean menetelmän valitsemiseksi

Siivouksen laadun varmentamiseksi ympäristönäytteistä on harvoin apua, koska havainnointi tai fluoresoivan markkerin tai bioluminesenssin käyttö ovat nopeampia ja parempia menetelmiä. Myöskään potilaan aiheuttaman ympäristökontaminaation laajuuden selvittäminen on harvoin perusteltua, koska tartuttavuus on pääteltävissä kolonisaation laajuuden ja eritteiden määrän perusteella.

8.3.6 Epidemia ja tiedotusvälineet

Tiedote olisi hyvä tehdä ennen kuin tiedotusvälineet kiinnostuvat epidemiasta saatuaan siitä vihjeen jostain muualta kuin asianomaisilta. Perussääntönä voidaan pitää sitä, että tiedottaminen on tarpeen, jos epidemiaan liittyy vakavia infektioita tai epidemia johtaa merkittävään toiminnan supistamiseen (osaston sulkeminen). Tiedotteen laadintaan tulisi ottaa mukaan kaikki asianomaiset ja päättää etukäteen, kuka tai ketkä vastaavat tiedotusvälineiden mahdollisiin kyselyihin. Tiedotteen viimeistelyssä ja jakelussa on hyvä käyttää apuna ammattitiedottajaa, jos sellainen on käytettävissä.

8.4 Tartunnanjäljityksen työnjako

Sairaanhoitopiirin infektiontorjuntayksikkö ja THL:n tartuntatautien seurannan ja torjunnan osasto antavat tarvittaessa hoitoyksiköille konsultaatioapua tartuntojen torjunnassa.

MDR-mikrobi löytyy avohoidossa otetusta kliinisestä näytteestä. Sairaanhoitopiirin infektiontorjuntayksikkö tekee tartunnanjäljityksen selvittäen aiemmat hoitojaksot. MDR-mikrobin kantajuudesta tehdään riskitietomerkintä.

MDR-mikrobi löytyy pitkäaikaista hoitoa tai huolenpitoa antavassa yksikössä. Yksikkö varmistaa, että tieto MRSA-, VRE-, CPE- ESBL-*K. pneumoniae* tai *C. auris* -löydöksestä on mennyt sekä sairaanhoitopiirin infektiontorjuntayksikölle että THL:ään. Sairaanhoitopiirin infektiontorjuntayksikkö tekee tartunnanjäljityksen ja päättää yhdessä yksikön kanssa mahdollisista jatkotoimista.

9 Torjuntatoimet pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavissa terveyden- ja sosiaalihuollon toimintayksiköissä

Jos pitkäaikainen hoito toteutetaan akuuttivuodeosastolla, noudatetaan akuuttivuodeosastojen torjuntaohjeita.

Jos pitkäaikaista hoitoa tai hoivaa annetaan kodinomaisissa laitoksissa, noudatetaan kotihoidon ohjeistusta. Esimerkkejä tällaisista kotiin rinnastettavista laitoksista ovat kehitysvammaisten ryhmäkodit ja palvelutalot (katso kappale 10.3.2).

9.1 Torjuntatoimet muussa kuin kotiin rinnastettavassa yksikössä

Muussa kuin kotiin rinnastettavassa hoidossa noudatetaan alla olevia suosituksia. Hoitolaitokset ja sairaalat tai niiden pitkäaikaista hoitoa tai huolenpitoa antavat yksiköt ovat erilaisia. Asukkaiden/potilaiden hoitoisuus vaihtelee eri yksiköissä. Samassa yksikössä voi olla myös sekä pienen hoitoisuuden että suuren hoitoisuuden asukkaita/potilaita ja hoitoisuus voi myös vaihdella ajankohdasta toiseen. Joissain yksiköissä asukkaille/potilaille on tarjolla 1-hengen omalla WC- ja suihkutilalla varustetut huoneet ja joissain yksiköissä asukkaat/potilaat on sijoitettu usean hengen huoneisiin. Yksiköt voivat olla joko lääkärijohtoisia tai muita terveyden- ja sosiaalihuollon toimintayksiköitä. Torjuntatoimien suunnittelussa tulee ottaa huomioon yksikön luonne ja toimet arvioidaan uudelleen, jos MDR-mikrobin kantajan tai koko yksikön asukkaiden hoitoisuus muuttuu.

Ennen kuin MRSA-kantaja sijoitetaan pitkäaikaista hoitoa tai huolenpitoa antavaan yksikköön, sairaanhoitopiirin infektiontorjuntayksikkö harkitsee, onko puhdistushoidolle edellytyksiä.

Kun kyseessä on ESBL-*E. coli*, MDR-*P. aeruginosa* tai MDR-*Acinetobacter*, noudatetaan tavanomaisia varotoimia. Infektiontorjuntayksikkö voi poikkeustapauksessa suositella alla olevia torjuntatoimia, kun kyseessä on MDR-*P. aeruginosa* tai MDR-*Acinetobacter*. Tällaisia poikkeuksia voivat olla tilanteet, joissa MDR-*P. aeruginosa* -kannalta on löytynyt sellainen karbapenemaasigeeni, jonka leviämiskyky arvioidaan suureksi tai MDR-*Acinetobacter* kanta on ulkomaista alkuperää ja sen on todettu aiheuttaneen tartuntoja.

MRSA-, ESBL-*Klebsiella pneumoniae*-, VRE-, CPE ja *C. auris* -tapausten kohdalla toimitaan seuraavasti:

MDR-mikrobin kantaja sijoitetaan omalla WC- ja suihkutilalla varustettuun 1-hengen huoneeseen tai samaan huoneeseen muiden kyseisen MDR-mikrobin kantajien kanssa. Huoneessa tehtävissä hoitotoimenpiteissä voidaan käyttää kosketusvarotoimia. Muualla kuin omassa huoneessa tehtävissä hoitotoimenpiteissä noudatetaan tavanomaisia varotoimia.

- * MDR-mikrobin kantaja on vuodepotilas tai hän ei muusta syystä liiku huoneen ulkopuolella.
 - jatkotoimia ei tarvita
 - * MDR-mikrobin kantaja on liikkuva.
 - ennen yhteisiin tiloihin menemistä toimitaan mahdollisuuksien mukaan seuraavasti
 - potilas tai asukas desinfioi kädet.
 - erittävät haavat peitetään puhtailla sidoksilla siten, ettei erite tule sidoksista läpi.
 - vaihdetaan kuivat inkontinenssivaipat.
 - eritteillä kostuneet vaatteet vaihdetaan puhtaisiin.
1. Jos asukas kykenee noudattamaan tartunnantorjuntaohjeita eikä tartunnanvaarallinen erite kontaminoi ympäristöä, ei yksikköä luokitella endeemiseksi. Kyseinen MDR-mikrobi, kantajan kolonisaation laajuus ja asukkaiden hoitoisuus määrittävät sen, tuleeko seulontoja tehdä tartuntojen poissulkemiseksi.
 2. Jos asukas ei kykene noudattamaan tartunnantorjuntaohjeita ja/tai tartunnanvaarallinen erite kontaminoi ympäristöä, yksikkö on kyseisen MDR-mikrobin osalta endeeminen. Endeemisyydellä tarkoitetaan sitä, ettei tartuntojen tapahtumista voida poissulkea.
 - kun yksikön asukkaita lähetetään akuuttisairaalaan, laitetaan läheteeseen tieto laitoksen MDR-mikrobitilanteesta.
 - jos yksikössä on saman työvuoron aikana yhteistä hoitohenkilökuntaa akuuttiosaston kanssa, tehdään akuuttiosastolla seulontoja kyseisen MDR-mikrobin tartuntojen poissulkemiseksi.

9.2 Viljelynäytteiden otto endeemisessä pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavassa yksikössä

Jos yksikössä asukkaita hoidetaan mikrobilääkkeillä, otetaan infektiopesäkkeistä bakteeriviljelynäyte ennen hoidon aloitusta. Bakteeriviljelyvastausten avulla varmistetaan oikeaan osuva mikrobilääkitys ja saadaan tietoa yksikön MDR-mikrobitilanteesta.

Rutiininomaisten MDR-mikrobin seulontojen tekeminen ei ole perusteltua. Seulontojen perusteita ovat

- * tunnetun MDR-kantajan hoito ympärivuorokautista hoitoa ja hoivaa antavassa yksikössä päättyy ja negatiivisten seulontanäytteiden katsotaan poissulkevan endeemisyyden. Yksikkö ja sairaanhoitopiirin infektio- ja tartuntatautiyksikkö päättävät yhdessä, minkälaisilla seulonnoilla endeemisyyden voidaan katsoa päättyneeksi.
- * harkitaan MDR-mikrobin kantajien kohortointia tai siirtämistä kohorttiyksikköön.

9.3 Pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavat MDR-kohorttiyksiköt

Kodinomaisista pitkäaikaista hoitoa ja hoivaa antavista yksiköistä ei asukkaita tarvitse siirtää kohorttiyksikköön.

Jos muunlaisessa yksikössä hoidossa oleva MDR-kantaja halutaan siirtää kohorttiyksikköön, tulee varmistaa, että kohorttiyksikön olosuhteet vastaavat asukkaan nykyistä yksikköä ja ettei siirrosta aiheudu muita kohtuuttomia seurauksia. Eri MDR-mikrobin kantajia ei ole myöskään syytä kohortoida samaan yksikköön.

10 Kosketusvarotoimet

Kosketusvarotoimia pidetään yleisesti tehokkaana keinona estää tartuntoja. Kosketusvarotoimet eivät yksinään riitä, jos käsihygienian ei toteudu asianmukaisesti. Puutteet käsihygienian toteutumisessa voivat selittää sen, etteivät kosketusvarotoimet ole kaikissa tutkimuksissa vähentänyt tartuntojen määrää. Jos kosketusvarotoimia suositellaan noudatettavan useimpien potilaiden hoidossa, kuten endeemisissä yksiköissä tapahtuu, huononee komplianssi sekä käsihygieniaan että muiden kosketusvarotoimien noudattamiseen. Tämä selittää sen, että yhdysvaltalaisissa tutkimuksissa MRSA- ja VRE endeemisissä yksiköissä kosketusvarotoimista luopumisen on todettu jopa vähentäneen kyseisten mikrobien aiheuttamien hoitoon liittyvien infektioiden määrää. Yksittäisen kantajan hoidossa ja epidemiatilanteissa kosketusvarotoimia voidaan edelleen pitää tehokkaana keinona vähentää tartuntoja. Erityisesti epidemiatilanteissa on syytä havainnoida kosketusvarotoimien toteutumista.

Kosketusvarotoimista ei kuitenkaan saa olla haittaa potilaalle. Useita sellaisia tutkimuksia on julkaistu, joissa kosketusvarotoimet ovat vähentäneet hoitokontakteja ja valvontaa sekä lisänneet haittatapahtumia. Infektion torjuntayksikön tulee kouluttaa yksiköitä siten, ettei hoidon laatu kärsi kosketusvarotoimista.

Kohorteissa on vaarana se, että jo itsestään puhdistunut tai ohimenevä kantaja altistetaan uudelleen. Sellaista MDR-mikrobin kantajaa, jolla on jo negatiivisia näytteitä, ei tule sijoittaa samaan kohorttiin sellaisten kantajien kanssa, jotka ovat edelleen tartuttavia. Eri MDR-mikrobin kantajia tai niille altistuneita potilaita ei myöskään tule laittaa samaan kohorttiin.

10.1 Kosketusvarotoimet vuodeosastolla

Taulukko 5. Kosketusvarotoimien toteutus.

Tiedottaminen	<ul style="list-style-type: none"> potilaalle kerrotaan kosketusvarotoimien tarkoitus ja annetaan sekä suullista että kirjallista tietoa kyseisestä MDR-mikrobista sulkuhuoneeseen tai oven sisäpuolelle laitetaan kosketusvarotoimikyltti muuta hoitoon osallistuvia yksiköitä ja jatkohoitopaikkaa tiedotetaan kosketusvarotoimista vierailijoita tai muita henkilöitä, jotka eivät osallistu potilaan hoitoon, ei tiedoteta kosketusvaro-toimien tarpeesta vaan opastetaan toteuttamaan käsihygieniää omaisten osallistuminen hoitoon tapahtuu henkilökunnan ohjeistamana
Potilaan ohjaus	<p>Käsien desinfektio</p> <ul style="list-style-type: none"> WC-käyntien jälkeen yskimisen ja nenän niistämisen jälkeen ennen ruokailua <p>Haavojen, dreerien, katetrien jne. koskettelun välttäminen</p> <p>Huoneesta poistuminen henkilökunnan ohjeistamana</p> <p>Yskimishygienia hengitystieinfektioissa</p> <ul style="list-style-type: none"> yskiessä ja aivastaessa suu ja nenä peitetään ensisijaisesti kertakäyttönenäliinalla. Nenäliina laitetaan välittömästi roskeen.
Huoneen valinta	<ul style="list-style-type: none"> 1-hengen huone tai kohortti (= samassa huoneessa saman MDR-mikrobin kantajia) liikkuvilla potilailla oma WC- ja suihkutila
Huoneen varustelu	<p>Tavanomaisten varotoimien lisäksi</p> <ul style="list-style-type: none"> sulkuhuoneeseen tai oven sisäpuolelle laitetaan kosketusvarotoimikyltti potilaan hoidossa käytettävät suojaimet suojainten käyttöohje potilaskohtaiset tutkimus- ja hoitovälineet
Käsihygienia	<ul style="list-style-type: none"> ei rannekelloa, sormuksia eikä käsikoruja lyhyet kynnet, Ei rakenne- ja geelikynsiä käsien ihon kunnosta huolehtiminen käsien ihorikot hoidetaan kuntoon, tarvittaessa yhteys työterveyshuoltoon <p>Kädet desinfioidaan</p> <ul style="list-style-type: none"> ennen ja jälkeen potilaskosketusta tai toimenpidettä ennen suojakäsineiden tai muiden suojainten pukemista ja riisumisen jälkeen ennen hoitoympäristöön menemistä ja sieltä poistuttaessa <p>Kädet pestään vedellä ja saippualla</p> <ul style="list-style-type: none"> kun kädet ovat näyttävästi likaiset tai tuntuvat likaisilta
Työvaatetus	<ul style="list-style-type: none"> työvaatteessa lyhyet hihat tai hihat käärittyinä kyynäpäähän asti
SUOJAIMET Suojakäsineet Suojatakki tai hihallinen suojaesiliina Kirurginen suu-nenäsuojus	<ul style="list-style-type: none"> ennen lähiympäristöön menemistä suojakäsineet vaihdetaan aseptisen työjärjestyksen mukaan lähiympäristöön koskettaessa lähihoidossa, lääkärin tutkimuksissa huoneen siivouksessa vaihtoehtona työvaatetuksen vaihto potilaan hoidon jälkeen ja käsivarsien desinfektio <p>MRSA-infektio ja -kolonisaatio</p> <ul style="list-style-type: none"> haavanhoidossa jos potilaalla on hilseilevä ihosairaus jos potilaalla on keinoilmatie tai hengitystie-infektio (kosketusvarotoimien lisäksi myös pisara-varotoimet < 1 m potilaasta)

Kosketusvarotoimihuoneen siivous

- päivittäinen siivous
 - ympäristön kontaminaatiolla on erityisesti merkitystä *C. auris* -tartuntojen lähteenä. Myös MDR-*Acinetobacter*-epidemoissa ympäristökontaminaatio voi olla merkittävä ongelma.
 - päivittäissiivous (hoitoympäristö ja hoidossa käytettävät välineet) kahdesti vrk:ssa on perusteltua
 - desinfektioaineen käyttö päivittäissiivouksessa harkinnan mukaan
- loppusiivous
 - usein kosketeltavat pinnat desinfektioaineella
 - tarkistuslista, jos kyseessä *C. auris* tai MDR-*Acinetobacter* -epidemia ja harkinnan mukaan muun MDR-mikrobin aiheuttamissa epidemoissa
 - CPE, ESBL-*K. pneumoniae* ja MDR-*P. aeruginosa* -kantajan huoneessa saniteettitilojen puhdistus käyttäen kloori 500–1 000 ppm
 - lavuaarien, lattiakaivojen ja WC-istuinten viemäriputkien desinfioiminen on vaikeaa biofilmistä ja vesilaimentumisesta johtuen. Viemäriin kaadetaan laimentamatonta klooria. WC-pöntön vesiraja harjataan huolellisesti. Biofilmin irtoamisesta johtuen mikrobeja saattaa aerosoloitua merkittäviä määriä, joten varsinainen loppusiivous tehdään vasta viemärikäsittelyn jälkeen.
 - terveydenhuollon laitteet ja välineet valmistajan ohjeen mukaan
 - kertakäyttövälineet, jollei desinfektio ole mahdollinen.
 - lopuksi voidaan käyttää kuivahöyrydesinfektio ja UV-käsittelyä.
 - käsittely ei korvaa huonosti tehtyä loppusiivousta.

10.2 Fysioterapia, toimenpiteissä ja tutkimuksissa käynti sekä muu huoneen ulkopuolella käynti akuuttivuodeosastoilla

10.2.1 Fysioterapian ja muun kuntoutuksen toteuttaminen

Potilashuoneen ulkopuolella tapahtuvan fysioterapian ja kuntoutuksen yhteydessä toimitaan seuraavasti, kun on kyse MRSA-, VRE-, CPE- tai ESBL-*K. pneumoniae* tai *C. auris* -kantajasta. MDR-*P. aeruginosa* ja MDR-*Acinetobacter* -kantajan kohdalla noudatetaan infektion torjuntayksikön tekemää riskiarviota. ESBL-*E. coli* kantajien kuntoutuksessa noudatetaan tavanomaisia varotoimia.

- ennen kuntoutukseen menoa varmistetaan, että eritteitä leviää mahdollisimman vähän ympäristöön.
 - inkontinenssituotteet ja haavasidekset vaihdetaan kuiviin ja puhtaisiin ennen potilashuoneesta poistumista.
 - vaihdetaan tarvittaessa puhtaat potilasvaatteet ennen potilashuoneesta poistumista.
 - potilas desinfioi kätensä ennen potilashuoneesta poistumista.
- fysioterapeutti käyttää kosketusvarotoimia.
- tarvittavat välineet ovat joko kertakäyttöisiä, potilaskohtaisia tai ne desinfioidaan käytön jälkeen.
- huone (tai sen osa) siivotaan fysioterapian päätteeksi.

Sellaisten MDR-kantajien, joiden eritteet (myös inkontinentit potilaat), kontaminoivat hallitsemattomasti ympäristöä, fysioterapia ja kuntoutus olisi tartunnantorjunnan kannalta parasta tehdä potilashuoneessa. Tämän edellytyksenä on se, ettei potilaan kuntoutuminen vaarannu. Jos huoneessa tapahtuva kuntouttaminen tai fysioterapia ei ole potilaan kannalta optimaalista, toimitaan yllä olevien ohjeiden mukaisesti, mutta pyritään varaamaan joko koko kuntoutus- tai fysioterapiatila tai osa siitä MDR-kantajalle.

10.2.2 Potilashuoneen ulkopuolella tapahtuvat toimenpiteet ja tutkimukset

Toimitaan kuten fysioterapian ja kuntoutuksen kohdalla. Potilas viedään suoraan tutkimus- tai toimenpidehuoneeseen. Potilaskuljettaja ei tarvitse suojaamia, jollei hän koske potilaaseen. Potilaskuljettaja desinfioi käntensä tavanomaisten varotoimien mukaisesti. Jos potilas kuljetetaan toimenpiteeseen tai tutkimukseen omalla sängyllään, puhdistetaan tarvittaessa sängynlaidat ja vaihdetaan puhtaat vuodevaatteet.

10.2.3 Muu potilashuoneen ulkopuolella tapahtuva liikkuminen

Potilaan liikkuminen huoneen ulkopuolella tapahtuu hoitohenkilökunnan ohjaamana. Varotoimet suunnitellaan yksilö- ja yksikkökohtaisesti. Suositellaan liikkumista sellaisissa tiloissa, joissa tartuntojen tapahtuminen on mahdollisimman vähäistä. Esimerkiksi ulkona liikkumiseen on harvoin esteitä.

10.3 Kosketusvarotoimien tarve muissa terveydenhuoltoon liittyvissä tilanteissa

Seuraavassa on ohjeistus siitä, tuleeko käyttää kosketusvarotoimia tavanomaisten varotoimien /normaalien käytäntöjen lisäksi erilaisissa terveydenhuoltoon liittyvissä tilanteissa silloin, kun potilaana tai asiakkaana on MDR-mikrobin kantaja.

10.3.1 Suunhoitoyksikkö

- * MRSA-kantaja
 - kertakäyttöinen hihallinen suojatakki
 - tavanomaisten varotoimien mukaisesti sekä henkilökunnan että potilaan kosketuspinnat pyyhitään kertakäyttöisillä desinfioivilla liinoilla
- * muut MDR-mikrobien kantajat
 - tavanomaiset varotoimet

10.3.2 Kotihoito

Kotisairaanhoito

- * epäily MDR-mikrobin kantajuudesta
 - tavanomaiset varotoimet
- * MRSA-, ESBL-*K. pneumoniae*-, VRE- ja CPE-kantaja
 - tutkimus- ja hoitotoimenpiteet
 - kosketusvarotoimet
 - tutkimus- ja hoitovälineet kertakäyttöisiä, potilaskohtaisia tai ne desinfioidaan käytön jälkeen.
- * MDR-*P. aeruginosa*- ja MDR-*Acinetobacter* -kantaja
 - infektion torjuntayksikön linjauksen mukaisesti joko tavanomaiset varotoimet tai kosketusvarotoimet
- * ESBL-*E coli* -kantaja
 - tavanomaiset varotoimet

Muu hoito kotona

Jos huolenpito asiakkaan kotona edellyttää sellaisia toimia, joissa moniresistenttien mikrobien tartuntoja voi tapahtua, tulee hoivaan osallistuvia henkilöitä tiedottaa MDR-mikrobin kantajuudesta ja opastaa heitä kosketusvarotoimien mukaisesta suojainten käytöstä. Tällaisia tilanteita ovat asiakkaiden nostelut, pukeminen, peseminen jne.

10.3.3 Sairaalan ulkopuoliset kuljetukset**Siirtokuljetukset**

- tavanomaiset varotoimet tai kosketusvarotoimet jos kosketellaan siirron aikana ja jos ne ovat olleet käytössä lähtösairaalassa.

Sairaalan ulkopuolinen ensihoito

- tavanomaiset varotoimet

10.3.4 Ruumiinavaus**Ruumiinkuljetus ja ruumiinavaus**

- tavanomaiset varotoimet

11 Puhdistus- ja kevennyshoidot**11.1 Puhdistushoito**

Ohje koskee vain MRSA, koska muiden MDR-mikrobien puhdistushoito ei ole mahdollinen.

Puhdistushoidon tavoitteena on kantajuuden eradikaatio.

Ennen puhdistushoidon toteuttamista tulee MRSA-kolonisaation laajuus olla tiedossa. Puhdistushoito onnistuu parhaiten, jos MRSA todetaan vain sierainten limakalvolla. Puhdistushoito onnistuu myös usein, jos MRSA-kolonisaatio todetaan sierainten limakalvon lisäksi iholla, jos iho on terve. Puhdistushoito epäonnistuu todennäköisesti, jos potilaalla on sellaisia ihoa lävistäviä vierasesineitä kuten PEG-letku, joita ei voida poistaa. Puhdistushoidolle ei ole myöskään edellytyksiä, jos potilaalla on krooninen haava tai ihosairaus, jota ei hoidoista huolimatta saada paranemaan. Myös nielukantajuus huonontaa puhdistushoidon onnistumisen todennäköisyyttä eikä puhdistushoito välttämättä onnistu ilman systeemisiä mikrobilääkkeitä. Sen sijaan on epäselvää, parantaako systeeminen mikrobilääkehoito ihokolonisoitujen potilaiden puhdistushoitotuloksia.

Puhdistushoito toteutetaan samanaikaisesti kaikille samassa taloudessa asuville MRSA-kantajille. Puhdistushoidon piiriin kuuluu tarvittaessa myös eri taloudessa asuvat seurustelukumppanit, vanhemmat ja isovanhemmat. Jos puhdistushoito tehdään ennen elektiivistä toimenpidettä, voidaan hoito kohdistaa vain kyseiseen potilaaseen. Terveystenhuollon työntekijän puhdistushoitoa on käsitelty työntekijöitä koskevassa liitteessä.

Puhdistushoidon indikaatiot

- terveydenhuollon työntekijä (erillinen kappale)
- toistuvat MRSA-infektiot esim. ihopaiseet
- vakavan MRSA-infektion riski
- ennen elektiivistä vierasesine- tai avosydänkirurgiaa
- ennen kiinteän elimen siirtoa
- ennen pitkäaikaislaitokseen sijoittamista

Puhdistushoidon edellytykset punnitaan ja hoito toteutetaan yksilöllisesti sekä sen suunnittelee aina infektiolääkäri. Hoito koostuu sierainten etuosan limakalvolle laitettavasta mupirosiinivoiteesta, ihon ja hiusten pesusta desinfektioaineella, yleisistä hygieniaohteista (vaatteiden ja liinavaatteiden pesu ja vaihto, henkilökoh- taisten hygieniatuotteiden vaihto, hammasproteesien puhdistaminen jne.) sekä tarvittaessa systeemistä mi- krobilääkkeistä. Puhdistushoidon toteuttaminen on voimavaroja vaativaa, joten hoitoon sitoutuminen tulee varmistaa. Koska systeemisten mikrobilääkkeiden käyttöön liittyy sivuvaikutusten riski, tulee niiden käyttö suhteuttaa oireisten infektioiden riskiin ja vakavuuteen.

Jos MRSA-epidemia pitkittyy tavanomaisista torjuntatoimista huolimatta, voi henkilökunnan seulominen mahdollisten pitkäaikaisten MRSA-kantajien toteutukseksi joskus olla perusteltua. Ennen seulontojen aloitta- mista tiedotetaan henkilökuntaa näytteenoton indikaatioista ja niistä toimenpiteistä, joihin mahdollinen posi- tiivinen seulontatulokset johtaa (katso liite Henkilökunta ja lainsäädäntö).

Seulontanäyte otetaan sierainten etuosan limakalvolta vapaapäivien jälkeisenä päivänä ennen työvuoron al- kua. Näyte otetaan työterveyshuollossa siten, että näyttevastaus tulee vain työterveyshuollon ja infektion torjun- taysikköön tietoon. Kun henkilökuntakantaja todetaan, varmistetaan kantajuuden pitkäaikaisuus ottamalla toinen näyte. Lisäksi varmistetaan, että henkilökunnan jäsenen MRSA-kanta on sama kuin epidemiakanta. Vaikka epidemioiden yhteydessä tehdyissä henkilökuntaseulonnoissa löytyy pitkäaikaisia MRSA-kantajia, ei- vät nämä kantajat ole välttämättä tartuntojen lähde.

Henkilökuntaan kuuluvalla MRSA-kantajalle tarjotaan yksilöllinen, infektiolääkärin suunnittelema puhdis- tushoito. Hoito voidaan toteuttaa työterveyshuollossa, mutta yhteistyössä infektion torjuntayksikön kanssa. Puhdistushoidon aikana jatketaan työntekoa entisissä työtehtävissä. Niissä tapauksissa, joissa henkilökunnan MRSA-kantaja on varmistunut potilaiden MRSA-infektioiden lähteeksi, voidaan harkinnan mukaan vaihtaa työtehtäviä, kunnes puhdistushoidon onnistumisesta on varmistuttu.

Potilaan voidaan katsoa puhdistuneen MRSA:sta, jos vähintään kolmet puhdistushoidon jälkeiset seulonta- näytteet ovat negatiiviset siten, että viimeiset näytteet on otettu aikaisintaan 12 kuukauden kuluttua puhdistus- hoidon päättymisestä.

11.2 Kevennyshoito

Kevennyshoidon tavoitteena on potilaan kliinisen infektion riskin ja/tai MDR-mikrobin leviämisen vähentä- minen (kolonisaatiopaine).

MRSA kevennyshoito

koostuu nenän limakalvolle laitettavasta mupirosiinivoiteesta sekä ihon ja hiusten pesusta desinfektioaineella.

MRSA-kevennyshoidon indikaatiot

- vierasesinekirurgia silloin, kun puhdistushoito ei tule kyseeseen.
 - elektiivinen vierasesinekirurgia/avosydänleikkaus
 - mupirosiini limakalvovoide sierainten etuosan limakalvolle 2 x päivässä 5 vrk ennen toimenpidettä
 - ihon ja hiusten pesu desinfioivalla aineella leikkausta edeltävä iltana ja ihon pesu leikkausaamuna
 - kiireellinen vierasesinekirurgia tai avosydänleikkaus
 - mupirosiini limakalvovoide sierainten etuosan limakalvolle ennen toimenpidettä. Hoitoa jatketaan 5 vrk ajan.
 - preoperatiivinen ihon pesu desinfioivalla pesuaineella tai klooriheksidiini 2 % ihonpesuliinoilla
- muu tarve vähentää kliinisen MRSA-infektion riskiä harkinnan mukaan niin kauan kuin riskitekijä olemassa.
 - tehohoito
 - kantasolusiirto, akuutin leukemian hoito, muu neutropeniaan johtava solusalpaajahoido
 - kiinteän elimen siirto
 - akuuttia munuaisen korvaushoitoa tarvitseva potilas

Jos kevennyshoitoa käytetään toistuvasti joko samalle potilaalle tai kolonisaatiopaineen vähentämiseksi samassa yksikössä, tulee mupirosiini- ja klooriheksidiiniherkkyyttä seurata.

Muiden MDR-mikrobien kevennyshoito

Ihon klooriheksidiinipesuilla voidaan vähentää mahdollisesti kolonisaatiopainetta VRE- ja MDR *Acinetobacter*-epidemiaissa sekä yhdessä suun klooriheksidiini tai natamysiini paikallishoidon kanssa *C. auris* -epidemiaissa. Suoliston dekolonisaatiota ei suositella CPE:n aiheuttamien epidemioiden torjunnassa, mutta joskus CPE:tä voi olla merkittäviä määriä myös iholla, jolloin klooriheksidiinipesuista voi olla hyötyä kolonisaatiopaineen vähentämisessä.

12 Henkilökunta

Henkilökunta toimii harvoin MDR-mikrobin tartunnanlähteenä, jos käsien iho on kunnossa eikä käsissä ole käsidesinfektion tehoa heikentäviä vierasesineitä kuten koruja, rakennekynsiä yms. Henkilökunnan iho- ja pehmytkudosinfektiot erityisesti käsissä, hengitystieinfektiot ja ripulitaudit lisäävät mikrobien tartuntariskiä, joten potilastyötä tekevän tulee jäädä sairauslomalle oireisen infektion ajaksi riippumatta siitä, onko hän moniresistentin mikrobien kantaja vai ei.

13 Kommentit ja korjausehdotukset

Ohjeeseen on saatu kommentteja kaikkien sairaanhoitopiirien infektiontorjuntayksiköistä, perusterveydenhuollon, pediatrian ja hammaslääketieteen edustajilta sekä Sosiaali- ja terveysministeriöstä ja THL:n terveys- ja turvallisuusosastolta.

Sähköposti: tartuntatautilaakari@thl.fi

Ohje moniresistenttien mikrobien diagnostiikasta

Toteaminen, resistenssimekanismit ja kantajuusseulonnat

Alkuperäinen (2016) ohjetyöryhmä

Jari Jalava (pj.)	THL
Antti Hakanen	Tyks Mikrobiologia ja genetiikka
Jari Kauranen	NordLab
Laura Lindholm	THL
Kaisu Rantakokko-Jalava	Tyks Mikrobiologia ja genetiikka
Anne-Mari Rissanen	ISLAB
Eveliina Tarkka	HUSLAB
Martti Vaara	HUSLAB
Risto Vuento	FIMLAB
Jaana Vuopio	Turun Yliopisto / THL
Monica Österblad	THL

Päivitys (2019) työryhmä

Jari Jalava	THL
Laura Lindholm	THL
Kati Räisänen	THL
Salla Kiiskinen	THL
Nathalie Friberg	HUSLAB

Yhteystiedot ja palaute

Jari Jalava
THL / Infektiotautien torjunta ja rokotukset
sähköposti: jari.jalava@thl.fi
puhelin: 029 524 6629

Sisältö

1	Johdanto.....	43
1.1	Lähteet	43
2	Karbapenemaasia tuottavat enterobakteerit (CPE).....	44
2.1	Määritelmä ja kliininen merkitys	44
2.2	Toteaminen	44
2.2.1	Kantojen seulonta	44
2.2.2	Varmistusmenetelmä	45
2.2.3	Tyypitykset	46
2.3	Kantajuusseulonnat.....	46
2.3.1	Taustaa	46
2.3.2	Suositus.....	47
2.3.3	Yhteenvedo	47
2.4	Lähteet	48
3	Laajakirjoista β -laktamaasia (ESBL) tuottavat enterobakteerit	50
3.1	Määritelmä ja kliininen merkitys.....	50
3.2	Toteaminen	51
3.2.1	Seulontamenetelmä.....	51
3.2.2	Varmistusmenetelmä	51
3.2.3	Tyypitykset.....	52
3.3	Kantajuusseulonnat.....	53
3.4	Lähteet	53
4	Plasmidivälitteistä AmpC-entsyymiä tuottavat enterobakteerit (AmpC).....	54
4.1	Määritelmä ja kliininen merkitys.....	54
4.2	Toteaminen ja tyypitykset	54
4.3	Lähteet	55
5	Metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	55
5.1	Määritelmä ja kliininen merkitys.....	55
5.2	Toteaminen	56
5.3	Kantajuusseulonnat.....	57
5.3.1	Suositus.....	58
5.3.2	Yhteenvedo	58
5.4	Lähteet	58
6	Vankomysiiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA).....	60
6.1	Määritelmä ja kliininen merkitys.....	60
6.2	Toteaminen	60
6.3	Lähteet	61

7	Vankomysiiniresistentti enterokokki (VRE)	61
7.1	Määritelmä ja kliininen merkitys	61
7.2	Toteaminen	62
7.3	Kantajuusseulonnat.....	63
7.4	Lähteet	64
8	Moniresistentti <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR-Pseud)	66
8.1	Määritelmä ja kliininen merkitys	66
8.2	Toteaminen	66
8.3	Kantajuusseulonnat.....	66
8.4	Lähteet	66
9	Moniresistentti <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR-Aci).....	67
9.1	Määritelmä ja kliininen merkitys	67
9.2	Toteaminen	67
9.3	Kantajuusseulonnat.....	67
9.4	Lähteet	68
10	<i>Candida auris</i>	68
10.1	Määritelmä ja kliininen merkitys	68
10.2	Toteaminen	68
10.3	Kantajuusseulonnat.....	69
10.4	Lähteet	69
11	Rajoitukset	69
12	Lyhenteet.....	70
13	Yhteenvedotaulukot.....	71

1 Johdanto

Mikrobilääkeresistenssin lisääntyminen on maailmanlaajuinen ongelma. Useille mikrobilääkkeille resistentit mikrobikannat leviävät paikallisesti sairaaloissa ja muissa hoitolaitoksissa, mutta samalla leviämistä voi tapahtua maiden ja maanosien välillä ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden mukana. Moniresistenttien mikrobien torjunnan onnistumisen kannalta on keskeistä, kuinka hyvin kyseiset mikrobit todetaan laboratorioissa. Eristetty mikrobikanta antaa aina parhaan mahdollisuuden arvioida mikrobilääkeresistenssiä ja resistenssimekanismeja. Toisaalta geenimonistusmenetelmät ovat tulleet myös tälle sektorille tarjoten usein viljelyä ja perinteisiä fenotyyppisiä testejä nopeammin tuloksia. Tämä ohje määrittelee minimitason moniresistenttien mikrobien toteamisessa käytettävälle diagnostiikalle. Se antaa myös ohjeita kantajuusseulonnoille ja geenimonistusmenetelmien käytölle. Suositusta täydennetään ja päivitetään tiedon lisääntyessä. Tämä ohje pohjautuu EUCAST:n julkaisemaan ensimmäiseen menetelmäohjeeseen resistenssimekanismien toteamisesta (versio 1.0), mutta tässä on huomioitu myös EUCAST:n menetelmäohjeen päivitys (versio 2.0), uutta kirjallisuutta ja muiden maiden kansallista ohjausta suorittavien laitosten (kuten Public Health England) tekemiä ohjeita (1, 2) sekä Euroopan komission täytäntöönpanopäätös 2018/945 (3). Ohje on täydennetty vastaamaan suomalaisia käytäntöjä.

1.1 Lähteet

1. Giske, Christian, Martinez-Martinez, Luis, Canton, Rafael, et. al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 1.0, 2013 ja Version 2.0, 2017 http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
2. Public Health England, PHE: Detection of bacteria with carbapenem-hydrolysing β -lactamases (carbapenemases). <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-60-detection-of-bacteria-with-carbapenem-hydrolysing-lactamases-carbapenemases>
3. Euroopan komission täytäntöönpanopäätös 2018/945 epidemiologisen seurannan piiriin kuuluvista tartuntataudeista ja erityisistä terveysasioista ja asian kannalta merkityksellisistä tapausmäärittelyistä. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN>

2 Karbapenemaasia tuottavat enterobakteerit (CPE)

2.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Karbapenemaasit ovat bakteerien tuottamia entsyymejä, jotka hajottavat karbapeneemiryhmän mikrobilääkkeitä kuten imipeneemiä, meropeneemiä ja ertapeneemiä. Karbapenemaasigeenin omaavilla bakteerikannoilla on yleensä myös muita resistenssigeenejä, joten ne ovat yleensä moniresistenttejä (MDR), hyvin usein resistenttejä lähes kaikille antibiooteille (XDR) ja joskus jopa panresistenttejä (PDR) eli vastustuskykyisiä kaikkia käytettävissä olevia mikrobilääkkeitä vastaan. Karbapenemaasia tuottavasta *Enterobacteriaceae*-heimon bakteerista käytetään termiä karbapenemaaseja tuottava enterobakteeri ja lyhennettä CPE. Kliinisesti tärkeimpiä CPE-lajeja ovat *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* ja *Citrobacter freundii*. Koko-genomianalyysien perusteella *K. pneumoniae* on jaettu kolmeen eri lajiin: *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae*, *K. variicola*, joista siis varsinainen *K. pneumoniae* on kliinisesti tärkein. Karbapenemaaseja on useita erilaisia. Suomessa yleisimmät kliinisistä näytteistä eristetyistä bakteereista löydetty karbapenemaasit ovat KPC, OXA-48 ja NDM.

CPE-kantojen aiheuttamat infektiot muodostavat vakavan hoito-ongelman, mikä johtuu karbapeneemiresistenssin lisäksi moniresistenssistä. Tehokkaan mikrobilääkehoidon aloitus saattaa viivästyä ja toisaalta käytettävissä olevien mikrobilääkkeiden, kuten kolistiinin, mikrobiologinen teho voi olla huonompi, mikä heikentää hoitojen onnistumista ja lisää kuolleisuutta (1).

Enterobacteriaceae-heimon laji voi tulla karbapeneemeille resistentiksi myös ilman varsinaista karbapenemaasia. Tällöin on useimmiten kyse ESBL:a tai AmpC-tyyppistä beetalaktaamaasia tuottavasta bakteerikannasta, jossa on lisäksi tapahtunut permeabiliteettimuutoksiin johtavia solun ulkokalvomuutoksia (2). Toisin kuin karbapenemaaseja omaavat kannat, nämä kannat eivät toistaiseksi ole aiheuttaneet laajoja epidemioita. Tässä ohjeessa keskitytään hankittuun karbapeneemiresistenssiin. Erityisesti karbapenemaaseja tuottavat *K. pneumoniae* -kannat ovat viime vuosina yleistyneet sairaaloissa eri puolilla Eurooppaa (3) ja niiden aiheuttamia hoitolasitosrypäitä on kuvattu myös Suomessa (4).

2.2 Toteaminen

2.2.1 Kantojen seulonta

Karbapenemaaseja tuottavien kantojen toteaminen on kaksivaiheinen prosessi ja perustuu näiden kantojen alentuneeseen karbapeneemiherkkyyteen. Pieni osa karbapenemaaseja tuottavista kannoista on herkkiä EUCAST:n kliinisten herkkyystulkintarajojen mukaan (5), joten osalla bakteereista käytetään erillisiä seulontarajoja (taulukko 1). Ensin tunnistetaan alentunut karbapeneemiherkkyys EUCAST:n kiekkoherkkyyssmenetelmällä tai määrittämällä kannan karbapeneemi-MIC. Tämän jälkeen karbapenemaasigeeni osoitetaan molekyylibiologisilla menetelmillä.

Meropeneemi on tutkimusten mukaan paras mikrobilääke löytämään karbapenemaasia tuottavat kannat. Imipeneemi ei ole riittävän herkkä löytämään kaikkia karbapenemaasia tuottavia kantoja, ja vaikka ertapeneemin herkkyyks on hyvä, on sen spesifisyys huono. Erityisen tärkeää on huomata, että tiettyjen *Enterobacteriaceae*-heimon lajien, kuten *E. cloacae* ja ESBL:ää tuottavien *K. pneumoniae* -kantojen herkkyyks ertapeneemille voi helposti muuttua ertapeneemihoidon aikana. Tällöin valikoituu ertapeneemille resistenttejä kantoja, joilla ei yleensä ole karbapenemaasia (2).

Taulukossa 1 on esitettyä seulontarajat CPE-kantojen toteamiseen. Tässä suosituksessa esitettävät seulontarajat eroavat osittain EUCAST:n seulontarajoista (6). Ne on valittu siten, että myös heikosti karbapenemaasia ilmentävät bakteerikannat voidaan löytää, mutta samalla spesifiteetti säilyy kohtuullisella tasolla (7, 8). Oikeiden seulontarajojen valintaa vaikeuttaa se, että suurin osa seulontarajoja koskevista tutkimuksista perustuu materiaaleihin, joiden valintaa käytössä olevat seulontarajat tai käytössä olevat selektiiviset seulonta / rikastusmenetelmät ovat jo vaikuttaneet (7, 9). EUCAST:n ohjeesta poiketaan myös siinä, että näitä seulontarajoja sovelletaan ainoastaan *Klebsiella*- (ei *K. aerogenes*), *E. coli*-, *E. cloacae*- ja *C. freundii* -kannoille. Muiden *Enterobacteriaceae*-heimon lajien kohdalla seulontarajana käytetään EUCAST:n mukaista herkkyystulkintarajaa. Myös tämän poikkeuksen tarkoituksena on lisätä seulontarajojen spesifisyyttä.

Taulukko 1. Seulontarajat karbapenemaaseja tuottaville *Enterobacteriaceae*-heimon lajeille (herkkyysmääritysten suoritus EUCAST:n mukaan).

Mikrobilääke	MIC (mg/L)		Kiekkoherkkyysmenetelmä (mm, 10µg kiekko)	
	Herkkyystulkintaraja (S) ¹	Seulontaraja ²	Herkkyystulkintaraja (S) ¹	Seulontaraja ²
Meropeneemi ³	EUCAST	> 0.12	EUCAST	< 25 ⁴
Ertapeneemi ⁵	EUCAST	> 0.12	EUCAST	< 25

¹Ajantasaisten EUCAST:n herkkyystulkintarajat: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (5)

²Seulontarajoja käytetään *Klebsiella*-, *E. cloacae*-*E. coli* ja *C. freundii* -kantojen kohdalla. Muiden *Enterobacteriaceae*-heimon lajien kohdalla käytetään kliinisiä herkkyystulkintarajoja.

³Meropeneemi on ensisijainen seulonnassa suositeltava mikrobilääke sen herkkyden ja spesifisyyden vuoksi.

⁴Osa OXA-48 -kannoista voi tällä seulontarajalla jäädä löytymättä. Tästä syystä PHE suosittelee 27 mm seulontarajaksi, jos OXA-48 on endeeminen (10). EUCAST suosittelee 28 mm seulontarajaa, mutta sen käyttö edellyttää myös EUCAST:n tulkinta-algoritmin käyttöä, jotta spesifiteetti säilyy (6). HUOM! MIC-raja on kaikilla kuitenkin sama eli 0.12 mg / L.

⁵Ertapeneemin spesifisyys on huono.

2.2.2 Varmistusmenetelmä

Karbapenemaasigeenin omaavat kannat varmistetaan parhaiten geenimonistusmenetelmillä, joiden avulla saadaan myös tärkeää epidemiologista tietoa. Useita kaupallisia monistustekniikoihin perustuvia menetelmiä on jo markkinoilla. Tällä hetkellä sairaalahygienisesti ja myös hoidollisesti merkittävimmän uhan muodostavat KPC-geenin omaavat *K. pneumoniae* -kannat. Näiden lisäksi on varauduttava OXA-48-tyyppisten geenien sekä NDM-geenin omaavien *K. pneumoniae* -kantojen aiheuttamiin epidemioihin. Muita kliinisesti tärkeitä karbapenemaaseja ovat VIM, IMP ja GES-5, mutta ne ovat selvästi harvinaisempia kuin edellä mainitut karbapenemaasit. Molekyylibiologisen varmistustestin tulisi vähintään todeta seuraavat karbapenemaasigeenit: KPC, OXA-48-tyyppiset ja NDM. Taulukossa 2 on esitettyä kontrollikannat ja niiden karbapenemaasigeenit.

EUCAST suosittelee erilaisia inhibiittori-yhdistelmäkiekkotestejä CPE:n varmistamiseen. Ne ovat suhteellisen monimutkaisia (6). Niitä voidaan käyttää CPE:n varmistuksessa, mutta ne eivät korvaa geenivarmistuksia. Karbapenemaasiaktiivisuus voidaan osoittaa myös fenotyyppisellä karbapeneemin hydrolyysiin (hajoamiseen) perustuvalla menetelmällä. Tällaisia hydrolyysiin ja värireaktioon perustuvia kaupallisia menetelmiä on useampia saatavilla. Ne ovat nopeita, yksinkertaisia ja suhteellisen helppoja suorittaa. Myös niitä voidaan käyttää CPE:n varmistuksessa, mutta ne eivät korvaa geenivarmistuksia.

2.2.3 Tyypitykset

Terveiden ja hyvinvoinnin laitokselle lähetetään karbapenemaasigeenin omaavat *E. coli*-, *Enterobacter cloacae*- ja *K. pneumoniae* -kannat molekyyliepidemiologista seurantaan varten. Ryvästymien yhteydessä ja muiden karbapenemaasia tuottavien enterobakteerien kohdalla ota yhteys etukäteen THL:een ja sovi mitä kantoja lähetetään molekyyliepidemiologiseen analyysiin.

Taulukko 2. CPE-diagnostiikkaan soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>Enterobacter cloacae</i> CCUG 59627	AmpC ja poriniimuutos
<i>K. pneumoniae</i> CCUG 58547 tai	Metallo- β -laktamaasi (VIM)
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 13440	
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 13443	Metallo- β -laktamaasi (NDM-1)
<i>E. coli</i> NCTC 13476	Metallo- β -laktamaasi (IMP)
<i>K. pneumoniae</i> CCUG 56233 tai	<i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemaasi (KPC)
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 13438	
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 13442	OXA-48-karbapenemaasi
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 25955	Negatiivinen kontrolli

2.3 Kantajuusseulonnat

2.3.1 Taustaa

CPE-kannat ovat yleistyneet viime vuosina myös Suomessa. Suurin osa löydetään kantajuusseulontanäytteistä, jotka ovat avainasemassa karbapenemaaseja tuottavien bakteerien aiheuttamien epidemioiden torjunnassa (8). CPE-kantajuuden osoittamisessa voidaan käyttää sekä viljelyyn että geenimonistukseen perustuvia menetelmiä. Menetelmän valintaan vaikuttavat useat tekijät, kuten menetelmän suorituskyky (spesifisyys, herkkyys), nopeus, hinta ja soveltuvuus diagnostiseen ympäristöön (esimerkiksi ns. random access- tai batch mode -laitteet, kapasiteetti, ym.).

CPE-kantajuuden toteaminen voidaan tehdä selektiivisen viljelyn avulla. Viljely voidaan tehdä joko suoraan CPE:n toteamista varten kehitetylle selektiiviselle (usein kromogeeniselle) maljalle tai maljalle jossa on karbapeneemikiekko (esimerkiksi MacConkey- tai Cled-malja ja meropenemi- tai ertapeneemikiekko). CPE:n toteamiseen kehitetyt selektiiviset (kromogeeniset) maljat ovat useissa tutkimuksissa osoittautuneet herkemiksi kuin karbapeneemikiekkon käyttöön perustuvat seulontamaljat (12, 13, 14, 15, 16). Kaupallisia kromogeenisiä maljoja on useita (17, 18). Heikkoja karbapenemaaseja kuten OXA-48 ilmentävien bakteerikantojen toteaminen viljelyyn perustuvilla menetelmillä voi olla vaikeaa (17, 18). Eri kromogeenisten maljojen herkkyydessä todeta näitä matalasti karbapeneemeille resistenttejä CPE-kantoja on isoja eroja (18). Selektiivisten (kromogeenisten) maljojen kohdalla inkubaatioajan pidentäminen (24 h–48 h) ei välttämättä lisää herkkyyttä (17). Rikastusviljely nestemäisessä kasvatusliemessä ennen viljelyä maljalle saattaa parantaa seulontaviljelyn herkkyyttä (15, 18, 19), mutta samalla se voi heikentää spesifisyyttä (18). Tosin kaikissa tutkimuksissa ei rikastusviljely ole parantanut herkkyyttä (16) ja esimerkiksi KPC-karbapenemaasia tuottavien kantojen kohdalla se saattaa olla selvästi suoraa maljaviljelyä epäherkempi menetelmä (20). Lisäksi rikastusvaihe hidastaa tuloksen saamista. Rikastuksessa voidaan käyttää hyvinkin erilaisia kasvatusliemiä (16, 17, 19, 21).

CPE-kantajuuden toteaminen käyttäen geenimonistustekniikoita on myös mahdollista. Suurimmassa osassa julkaistuista tutkimuksista geenimonistusmenetelmät ovat herkempiä CPE:n osoittamisessa suoraan potilasnäytteestä kuin viljelyyn perustuvat menetelmät (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). Niiden käyttö myös nopeuttaa selvästi CPE-kantajien toteamista (26, 29, 30). Tutkimukset on yleensä tehty korkean esiintyvyyden maissa kuten Israel, Kreikka ja Yhdysvallat, joissa CPE-kannat ovat endeemisiä (23, 25, 28) tai paikallisten epidemioiden yhteydessä (29). Menetelmien käytettävyydestä matalan esiintyvyyden maissa on vähemmän tietoa (8). Osassa tutkimuksista on keskitytty vain jonkun tietyn karbapenemaasin (esimerkiksi KPC) toteamiseen (21, 27, 28).

2.3.2 Suositus

Tässä suosituksessa lähdetään siitä, että CPE-kantajuuden toteamisessa olisi ensisijaisesti käytettävä viljelyyn perustuvia menetelmiä. Yksinkertaisin, nopein ja herkkyydeltään hyvä menetelmä on suora kantajuusnäytteen viljely karbapeneemiresistenttejä kantoja valikoivalle kromogeeniselle maljalle. Kaupallisia tähän tarkoitukseen sopivia maljoja/elatusaineita on useita. Hyvän kattavuuden varmistamiseksi voidaan myös käyttää kahden tai useamman elatusaineen yhdistelmää. Maljalta poimitaan riittävä määrä erilaisia pesäkkeitä, jotka tunnistetaan ja joiden herkkyys meropeneemille määritetään. Mikäli kannan herkkyys meropeneemille on alentunut (taulukko 1), varmistetaan karbapenemaasigeeni monistusmenetelmällä. Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaisia kantajuusnäytteitä otetaan löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (11).

Geenimonistusmenetelmien käyttö CPE:n osoittamisessa suoraan potilasnäytteestä on mahdollista, mutta koska niiden toimivuudesta matalan esiintyvyyden maissa kuten Suomessa ei ole tarpeeksi tietoa, niitä suositellaan käytettävän vain nopeutta vaativissa tilanteissa. Lisäksi niitä voidaan ajatella käytettävän epidemiatilanteissa ja erityisesti sellaisissa epidemiatilanteissa, joissa CPE-kannat eristetään kliinisistä näytteistä, mutta niitä ei jostain syystä löydetä seulontaviljelyistä. Geenimonistuksen lisäksi suositellaan aina tehtäväksi seulontaviljely. Geenimonistusmenetelmiä käytettäessä on huomattava, että geenimonistusmenetelmät voivat antaa positiivisen tuloksen, jos potilas on kantaja moniresistentin nonfermentatiivisen (esimerkiksi *Pseudomonas* tai *Acinetobacter*) karbapenemaasigeeniä tuottavan kannan suhteen. Tällöin seulontaviljelyn yhteydessä olisi osattava etsiä myös näitä lajeja.

Kaupallisia monistustekniikoihin perustuvia CPE-kantajuuden toteamiseen sopivia menetelmiä on jo markkinoilla (22, 23, 24). Lisäksi on kuvattu lukuisa joukko *in house* -menetelmiä, joilla voidaan osoittaa karbapenemaasigeenejä suoraan kliinisistä näytteistä (25, 26, 29). Koska omien *in house* -menetelmien validoiminen Suomessa on CPE-kantojen harvinaisuuden takia mahdotonta, suositellaan, että CPE:n suorassa osoituksessa käytetään vain kaupallisia hyvin validoituja, CE-IVD-merkittyjä menetelmiä. Koska karbapenemaasigeenejä on useita erilaisia, ei yksikään nyt käytössä olevista geenimonistusmenetelmistä totea niitä kaikkia. Suositeltavaa on, että käytettävä geenimonistusmenetelmä toteaa vähintään KPC-, OXA-48-tyyppiset- ja NDM-karbapenemaasit.

Nykyisten monistusmenetelmien heikkoutena on, että niillä voidaan löytää vain niitä CPE-kantoja, joilla on joku tunnettu karbapenemaasigeeni. Seulontaviljelyä tarvitaan siis myös muita mahdollisia tai muuntuneita karbapenemaaseja tuottavien kantojen toteamiseen. Lisäksi niiden avulla saadaan eristettyä bakteerikannat mikrobilääkeherkkyyden määrittämistä sekä molekyyliepidemiologista seuranta varten.

2.3.3 Yhteenveto

CPE-kantajuuden toteamisessa suositellaan käytettävän viljelyyn perustuvia menetelmiä. Kaupallisia hyvin validoituja, CE-IVD-merkittyjä geenimonistusmenetelmiä voidaan käyttää CPE:n osoittamiseen suoraan potilasnäytteestä nopeutta edellyttävissä tilanteissa.

2.4 Lähteet

1. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:654-63.
2. Woodford N, Dallow JW, Hill RL, Palepou MF, Pike R, Ward ME, Warner M, Livermore DM. Ertapenem resistance among Klebsiella and Enterobacter submitted in the UK to a reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Apr;29(4):456-9.
3. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, Abudahab K, Goater R, Giani T, Errico G, Aspbury M, Sjunnebo S, Feil EJ, Rossolini GM, Aanensen DM, Grundmann H. Epidemic of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Europe is driven by nosocomial spread. *Nature Microbiology* 2019.
4. Janko van Beek, Kati Räisänen, Markku Broas, Jari Kauranen, Arja Kähkölä, Janne Laine, Eeva Mustonen, Tuija Nurkkala, Teija Puhto, Jaana Sinkkonen, Senja Torvinen, Tarja Vornanen, Risto Vuento, Jari Jalava, Outi Lyytikäinen. Tracing local and regional clusters of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae ST512 with whole genome sequencing, Finland, 2013 to 2018. *Eurosurveillance* 2019; 24.
5. Voimassa oleva EUCAST:n herkkyysrajatulkinta taulukko: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
6. Giske, Christian, Martinez-Martinez, Luis, Canton, Rafael, et. al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 1.0, 2013 ja version 2.0, 2017 http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
7. Fattouh R, Tijet N, McGeer A, Poutanen SM, Melano RG, Patel SN. What Is the Appropriate Meropenem MIC for Screening of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Low-Prevalence Settings? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 60: 1556-1559.
8. Woodford N, Xu-McCrae L, Mushtaq S, Wu HHT, Ellington MJ, Lancaster O, Davies F, Donaldson H, Rao GG, Verma A, Wareham DW, Ciesielczuk H, Stone GG, Irani PM, Bracher S, Hawkey PM. Prevalence of carbapenem resistance and carbapenemase production among Enterobacteriaceae isolated from urine in the UK: results of the UK infection-Carbapenem Resistance Evaluation Surveillance Trial (iCREST-UK). *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):698-702
9. Samuelsen Ø, Overballe-Petersen S, Bjørnholt JV, Brisse S, Doumith M, Woodford N, Hopkins KL, Aasnæs B, Haldorsen B, Sundsfjord A; Norwegian Study Group on CPE. Molecular and epidemiological characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Norway, 2007 to 2014. *PLoS One.* 2017 Nov 15;12(11):e0187832.
10. Public Health England, PHE: Detection of bacteria with carbapenem-hydrolysing β -lactamases (carbapenemases). <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-60-detection-of-bacteria-with-carbapenem-hydrolysing-lactamases-carbapenemases>
11. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020.
12. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for Rapid Detection of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology.* 2008;46(9):3110-3111.

13. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol.* 2011 Jun;49(6):2239-42.
14. Panagea T, Galani I, Souli M, Adamou P, Antoniadou A, Giamarellou H. Evaluation of CHROMagar™ KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Feb;37(2):124-8.
15. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Christofidou M, Bereksi N, Hey J, Zambardi G, Spiliopoulou I. Performance of chromID® CARBA medium for carbapenemases-producing Enterobacteriaceae detection during rectal screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jan;33(1):35-40.
16. Vrioni G, Daniil I, Voulgari E, Ranellou K, Koumaki V, Ghirardi S, Kimouli M, Zambardi G, Tsakris A. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol.* 2012 Jun;50(6):1841-6.
17. Wilkinson KM, Winstanley TG, Lanyon C, Cummings SP, Raza MW, Perry JD. Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2012 Sep;50(9):3102-4.
18. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Comparison of the SUPERCARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to carbapenems. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Feb;75(2):214-7.
19. Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from Rectal Swabs. https://pdfs.semanticscholar.org/19e7/0fac8709331116cef737b962b976849ac5ac.pdf?_ga=2.108976836.791205200.1580816722-1961837951.1580816722
20. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. Direct ertapenem disk screening method for identification of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in surveillance swab specimens. *J Clin Microbiol.* 2010 Mar;48(3):836-41.
21. Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y, Navon-Venezia S. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol.* 2009; 47:3261-5.
22. Findlay J, Hopkins KL, Meunier D, Woodford N. Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2015 May;70(5):1338-42.
23. Tenover FC, Canton R, Kop J, Chan R, Ryan J, Weir F, Ruiz-Garbajosa P, LaBombardi V, Persing DH. Detection of colonization by carbapenemase-producing Gram-negative Bacilli in patients by use of the Xpert MDRO assay. *J Clin Microbiol.* 2013 Nov;51(11):3780-7. doi: 10.1128/JCM.01092-13.
24. Kaase M, Szabados F, Wassill L, Gatermann SG. Detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae by a Commercial Multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology.* 2012;50(9):3115-3118.
25. Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, Mandrekar JN, Lolans K, Hayden MK, Patel R. Rapid and direct real-time detection of blaKPC and blaNDM from surveillance samples. *J Clin Microbiol.* 2013 Nov;51(11):3609-15.

26. Lowman W, Marais M, Ahmed K, Marcus L. Routine active surveillance for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: diagnostic implications of multiplex polymerase chain reaction. *J Hosp Infect.* 2014 Oct;88(2):66-71.
27. Singh K, Mangold KA, Wyant K, Schora DM, Voss B, Kaul KL, Hayden MK, Chundi V, Peterson LR. Rectal screening for Klebsiella pneumoniae carbapenemases: comparison of real-time PCR and culture using two selective screening agar plates. *J Clin Microbiol.* 2012 Aug;50(8):2596-600.
28. Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, Vax M, Ben David D, Tal I, Rahav G, Shamiss A, Mendelson E, Keller N. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2008 Sep;46(9):2879-83.
29. Ducomble T, Fauchaux S, Helbig U, Kaisers UX, König B, Knaust A, Lübbert C, Möller I, Rodloff AC, Schweickert B, Eckmanns T. Large hospital outbreak of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. *J Hosp Infect.* 2015 Mar;89(3):179-85.
30. McEwan AS, Derome A, Meunier D, Burns PJ, Woodford N, Dodgson AR. Evaluation of the NucliSENS EasyQ KPC Assay for Detection of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology.* 2013;51(6):1948-1950. doi:10.1128/JCM.00057-13.

3 Laajakirjoista β -laktamaasia (ESBL) tuottavat enterobakteerit

3.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Laajakirjoiset β -laktamaasit (ESBL, extended-spectrum β -lactamases) ovat beetalaktamaaseja, jotka pystyvät hajottamaan kolmannen polven kefalosporiineja (esimerkiksi kefotaksiimi) ja monobakteameja (atstreonaami). Ne pystyvät yleensä hajottamaan myös penisilliinejä sekä ensimmäisen ja toisen polven kefalosporiineja. Laajakirjoisia β -laktamaaseja koodaavia geenejä esiintyy erityisesti *Enterobacteriaceae*-heimon sauvabakteereissa, joista tärkeimpiä ovat *K. pneumoniae* ja *E. coli*. ESBL-geenejä on sekä bakteerien kromosomeissa että plasmideissa. Horisontaalisia, laji- ja sukurajat ylittäviä ESBL-geenien siirtymisiä tapahtuu usein. Tärkeimmät geeniperheet ovat CTX-M, TEM ja SHV.

ESBL-positiivisten kantojen yleisyys vaihtelee suuresti eri maiden välillä (1) ja ESBL:ää tuottavat *K. pneumoniae*-kannat ovat aiheuttaneet sairaala- ja hoitolaitosepidemioita eri puolilla maailmaa. Niiden aiheuttamiin infektioihin liittyy lisääntynyt kuolleisuus (2). Näistä seikoista johtuen niitä on pidettävä sairaalahygieenisesti merkittävänä. ESBL:ää tuottavia bakteerikantoja, erityisesti *E. coli*-kantoja, löydetään myös puhtaasti avohoito-syntyisten infektioiden yhteydessä. Terve väestö voi tulla ESBL-kantajaksi esimerkiksi tavallisen turistimatkan yhteydessä, tuontielintarvikkeiden tai eläinten välityksellä. ESBL:ää tuottavien *E. coli*-kantojen klonaalisen leviämisen sairaalaympäristössä on vähemmän näyttöä kuin *K. pneumoniae*-kantojen leviämisestä (3, 4). Torjuntatoimet on suunnattava erityisesti niihin hoitolaitoksiin ja niille osastoille, missä ESBL:ää tuottavien bakteerikantojen (erityisesti *K. pneumoniae*) aiheuttamat infektiot ovat merkittävä kliininen ongelma (5).

3.2 Toteaminen

3.2.1 Seulontamenetelmä

ESBL:ää tuottavien kantojen toteaminen on kaksivaiheinen prosessi. Bakteerikannan voi epäillä tuottavan ESBL:ää, mikäli se ei ole herkkyystestauksen ja EUCAST:n tulkintarajojen perusteella herkkä (S) kolmannen polven kefalosporiineille (6). ESBL:n tuotto varmistetaan fenotyyppisillä menetelmillä (taulukot 3 ja 4). Varmistustestit perustuvat klavulaanihapon kykyyn estää ESBL-entsyymin toiminta. Molekulaarista varmistusta ei vaadita.

3.2.2 Varmistusmenetelmä

ESBL:n tuotto varmistetaan fenotyyppisellä menetelmällä (taulukko 3) tai automatisoidulla menetelmällä. Käytössä olevista menetelmistä on pitkä kokemus. Ne kaikki perustuvat klavulaanihapon kykyyn estää ESBL:n toiminta. Testien tulkinnot on esitetty taulukossa 3. Fenotyyppiset varmistustestit ovat suhteellisen luotettavia, joten molekulaarista varmistusta ei tarvita kuin korkeintaan poikkeustilanteissa. Lisäksi ESBL:a tuottavien bakteerikantojen yleistymisen asettaa rajoituksia molekyylibiologisten menetelmien käytölle. Vuonna 2018 Suomessa eristettiin yli 5 700 ESBL:a tuottavaa *E. coli*- ja *K. pneumoniae*-kanta (7). Kaikkien testaaminen molekulaarisilla menetelmillä vaatisi liikaa resursseja. Molekulaarisia varmistusmenetelmiä on tarpeen käyttää ainoastaan, jos on selkeä epäily fenotyyppisen varmistustestin toimimattomuudesta tai kyseessä on epidemiaselvitys. Molekulaarisen varmistustestin tulee todeta ainakin CTX-M-, TEM- ja SHV-ryhmän ESBL-geenit.

Fenotyyppiset ESBL-testit toimivat hyvin niillä lajeilla, joilla kromosomaalinen β -laktamaasi ei haittaa testien tulkintaa. Testit soveltuvat *E. coli* -, *Shigella*-, *Salmonella*- (*Salmonella enterica* serotyypit), *K. pneumoniae*-, *K. quasipneumoniae*-, *K. variicola*-, *K. oxytoca* -, *Proteus mirabilis* ja *Raoultella* -kannoille, joilla ei ole tai jotka eivät ilmennä kromosomaalista *ampC*-geeniä.

Klebsiella-lajien kromosomaaliset β -laktamaasit yhdessä poriinimuutosten kanssa voivat toisinaan antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämä on osoitettu hyvin erityisesti *K. oxytoca* kohdalla: noin 10–20 % *K. oxytoca*-kannoista tuottaa kromosomaalista K1- β -laktamaasia niin paljon, että ne antavat positiivisen tuloksen kefotaksiimi/klavulaanihappo-testillä. Ne ovat kuitenkin aina herkkiä keftatsidiimille, korkeasti resistenttejä piperasilliini-tatsobaktaamille, kefuroksiimille ja atsreonaamille sekä herkkiä tai herkkyydeltään alentuneita kefotaksiimille. Nämä kannat eivät siis ole ESBL:ää tuottavia, eikä niitä pidetä sairaalahygieenisesti merkittävänä (8).

Niillä lajeilla, joilla on kromosomaalinen indusoituva *ampC*-geeni, on muistettava, että klavulaanihappo saattaa indusoida *ampC*-geenin tuottamaan kyseistä beetalaktamaasia, mistä voi seurata väärä negatiivinen tulos. Taulukoissa 3 esitetyt testit eivät siis ole luotettavia *Enterobacter*-, *Providencia*- ja *Serratia*-suvuilla eikä myöskään seuraavilla lajeilla: *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Hafnia alvei* ja *Morganella morganii*. EUCAST:n menetelmäsuositus kehottaa käyttämään taulukossa 4 esitettyjä varmistustestejä näiden kantojen kohdalla. Taulukon 4 testien toimivuudesta on kuitenkin vähemmän kokemusta kuin perinteisten ESBL-varmistustestien (taulukko 3). Tarvittaessa ESBL-varmistus näiden lajien kohdalla voidaan tehdä myös molekulaarisilla menetelmillä (CTX-M-, TEM- ja SHV-geenit). Tärkeää on muistaa, että edellä mainituilla lajeilla kefalosporiiniresistenssi johtuu yleensä kromosomaalisissa geenissä tapahtuneesta mutaatiosta ja sen seurauksena *AmpC*:n ylituotosta. ESBL-geenit ovat näillä lajeilla harvinaisempia. Lisäksi on muistettava, että kromosomaalisen *ampC*-geenin muutoksista johtuva resistenssi saattaa johtaa kefalosporiinihoitojen epäonnistumisiin (9).

3.2.3 Tyypitykset

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos ei pääsääntöisesti tutki yksittäisiä ESBL-kantoja. Ryvästymien yhteydessä ja/tai mikäli ilmenee joku erityinen tarve ESBL-geenimääritykseen ota yhteys etukäteen THL:een ja sovi mitä kantoja lähetetään molekyyliepidemiologiseen analyysiin.

Taulukko 3. ESBL-varmistustestit.

Menetelmä	Mikrobilääke	Tulkinta on positiivinen, jos
ESBL gradienttitestit	keftatsidiimi +/- klavulaanihappo	MIC-arvon suhde ≥ 8 tai estovyöhyke muokkautunut ellipsi
	kefotaksiimi +/- klavulaanihappo	
Mikrodiluutio	keftatsidiimi +/- klavulaanihappo (4 mg/L)	MIC-arvo ≥ 8
	kefotaksiimi +/- klavulaanihappo (4 mg/L)	
	kefepiimi +/- klavulaanihappo (4 mg/L)	
Yhdistelmäkiekkotesti	keftatsidiimi 30 μg +/- klavulaanihappo 10 μg	estovyöhykkeen erotus (mm) ≥ 5
	kefotaksiimi 30 μg +/- klavulaanihappo 10 μg	
Kaksoiskiekkotesti	keftatsidiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	Kefalosporiinin estovyöhykkeen työntyminen amoksisilliini-klavulaanihapon estovyöhykettä kohden
	kefotaksiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	
	kefepiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	

Taulukko 4. ESBL-varmistustestit kromosomaalisen *ampC*-geenin omaaville kannoille.

Menetelmä	Mikrobilääke	Tulkinta on positiivinen, jos
ESBL gradienttitestit	kefepiimi +/- klavulaanihappo	MIC-arvon suhde ≥ 8 tai estovyöhyke muokkautunut ellipsi
Mikrodiluutio	kefepiimi +/- klavulaanihappo (4 mg/L)	MIC-arvo ≥ 8
Yhdistelmäkiekkotesti	kefepiimi 30 μg +/- klavulaanihappo 10 μg	estovyöhykkeen erotus (mm) ≥ 5
Kaksoiskiekkotesti	keftatsidiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	Kefalosporiinin estovyöhykkeen työntyminen amoksisilliini-klavulaanihapon estovyöhykettä kohden
	kefotaksiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	
	kefepiimi + amoksisilliini-klavulaanihappo	

Taulukko 5. ESBL-diagnostiikkaan soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	SHV-18 ESBL
<i>E. coli</i> CCUG 62975	CTX-M-1 -ryhmän ESBL ja hankittu <i>ampC</i> -geeni (CMY)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	ESBL-negatiivinen

3.3 Kantajuusseulonnat

ESBL-kantajuuden toteaminen on yksi osa infektioiden torjuntaa (5). ESBL-kantajuus todetaan seulontaviljelyn avulla. Tähän tarkoitukseen on saatavilla useita kaupallisia kromogeenisia maljoja. ESBL:n tuotto varmistetaan fenotyyppisellä menetelmällä (kappale 3.2.2). Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaista negatiivista näytettä tarvitaan ja millä aikavälillä ne on otettu, jotta altistuneen tai kolonisoituneen potilaan katsotaan olevan negatiivinen ESBL-kantajuuden suhteen, löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (5).

Geenimonistusmenetelmien käyttöä kantajuuden osoittamisessa ei suositella, koska näiden menetelmien toimivuudesta ei ole riittävästi näyttöä. Toimivien geenimonistusmenetelmien kehittämistä haittaa erilaisten ESBL-geenien suuri määrä ja niiden horisontaalinen siirtyminen eri lajien välillä. Pelkän ESBL-geenin osoittaminen ei välttämättä tarkoita, että potilas olisi potentiaalisesti patogeenisen ESBL:ää tuottavan bakteerilajin kantaja.

3.4 Lähteet

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>
2. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:913-20.
3. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S ym. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli acquisition. Am J Infect Control 2007;35:97-101.
4. Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. J Hosp Infect 2007;66:46-51.
5. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020.
6. Voimassa oleva EUCAST:n herkkyysrajatulkinta taulukko: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
7. Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa : Finres 2018: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-424-0>
8. Potz NA, Colman M, Warner M, Reynolds R, Livermore DM. False-positive extended-spectrum beta-lactamase tests for Klebsiella oxytoca strains hyperproducing K1 beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2004;53:545-547.
9. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2628-2630.
10. Giske, Christian, Martinez-Martinez, Luis, Canton, Rafael, et. al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 2.0, 2017 http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/

4 Plasmidivälitteistä AmpC-entsyymiä tuottavat enterobakteerit (AmpC)

4.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

AmpC-luokan β -laktamaaseja ei lueta kuuluviksi ESBL-entsyymeihin. Ne hajottavat kuitenkin yhtä laajasti β -laktameja kuin ESBL:t ja niiden luokittelemista ESBL:n erikoisryhmäksi on myös esitetty (1, 2). Osa niistä leviää plasmidien välityksellä ja tällaisia plasmideja omaavia enterobakteereja on eristetty sekä sairaalainfektioiden että avohoitosyntyisten infektioiden yhteydessä. Plasmidivälitteisiä *ampC*-geenejä omaavien *K. pneumoniae* -kantojen tiedetään aiheuttaneen sairaalaepidemioita (3). Tässä ohjeessa varaudutaan paikallisten epidemioiden havaitsemiseen. Plasmidivälitteisiä *ampC*-geenejä tuottavia *Salmonella* -kantoja löydetään yleisesti ulkomailla saatujen infektioiden yhteydessä. Näitä kantoja esiintyy eläimissä ja elintarvikkeissa Suomen ulkopuolella (4).

4.2 Toteaminen ja tyypitykset

Bakteerikannan voi epäillä tuottavan AmpC- β -laktamaasia, mikäli se ei ole herkkyystestauksen ja EUCAST:n tulkintarajojen perusteella herkkä (S) kolmannen polven kefalosporiineille (5) eikä kanta tuota ESBL:ää (negatiivinen ESBL-varmistustesti, taulukko 3 ja taulukko 4).

Plasmidivälitteisen AmpC:n toteaminen fenotyyppisillä menetelmillä on mielekästä niillä lajeilla, joilla ei ole indusoituvaa kromosomaalista *ampC*-geeniä. Tällaisia ovat *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis* ja *S. enterica*. *E. coli* kromosomissa on *ampC*-geeni, jonka säätelyalue on muuttunut siten, että *ampC*-geenin ilmentyminen on hyvin vähäistä. Esimerkiksi klavulaanihappo ei indusoi sen ilmentymistä. Ilmentyminen voi kyllä lisääntyä mutaation johdosta, mikä johtaa *ampC*-geenin kontrollin purkautumiseen (derepressioon) ja edelleen AmpC:n ylituottoon. Tämän fenotyypin erottaminen plasmidivälitteisestä AmpC:stä on mahdotonta.

Plasmidivälitteisen AmpC:n toteaminen tapahtuu parhaiten kaupallisten tätä tarkoitusta varten kehitettyjen testien avulla. Nämä testit perustuvat yleensä kloksasilliinin kykyyn estää AmpC:n toiminta. Testien antamat tulokset on tulkittava testin valmistajan ohjeiden mukaisesti. Näiden lisäksi voidaan käyttää geenimonistustekniikoita, jotka toteavat vähintään plasmidivälitteiset AmpC-beetalaktamaasit: CMY, MOX, DHA, ACC, FOX, EBC/MIR.

HUOMIOITAVAA! Plasmidivälitteisen AmpC:n fenotyyppistä testaamista suositellaan ainoastaan *K. pneumoniaelle*, *K. oxytocalle*, *P. mirabilikselle* ja *S. entericalle*. Vaikka näiden lajien kohdalla fenotyyppiset varmistustestit toimivat, on epidemiaepäilyjen yhteydessä syytä käyttää lisäksi geenitestejä kunnollisen molekyyliepidemiologisen tiedon tuottamiseksi. Testaukseen soveltuvat kontrollikannat on lueteltu taulukossa 6.

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos ei pääsääntöisesti tutki yksittäisiä AmpC-kantoja. Ryvästymien yhteydessä ja/tai mikäli ilmenee joku erityinen tarve AmpC-geenimääritykseen ota yhteys etukäteen THL:een ja sovi mitä kantoja lähetetään molekyyliepidemiologiseen analyysiin.

Taulukko 6. Plasmidivälitteisen ampC-geenin toteamiseen soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>E. coli</i> CCUG 58543	Hankittu <i>ampC</i> -geeni (CMY-2)
<i>E. coli</i> CCUG62975	CTX-M-1 -ryhmän ESBL ja hankittu <i>ampC</i> -geeni (CMY)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	AmpC -negatiivinen

4.3 Lähteet

1. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1-4.
2. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1-11.
3. Arena F, Giani T, Becucci E, Conte V, Zanelli G, D'Andrea MM, Buonocore G, Bagnoli F, Zanchi A, Montagnani F, Rossolini GM. Large oligoclonal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST26 producing the FOX-7 AmpC β -lactamase in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2013; 51:4067-72.
4. Gunell M, Aulu L, Jalava J, Lukinmaa-Åberg S, Osterblad M, Ollgren J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. Cefotaxime-resistant *Salmonella enterica* in travelers returning from Thailand to Finland. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20:1214-7.
5. Voimassa oleva EUCAST:n herkkyysrajatulkinta taulukko: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

5 Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA)

5.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA) on bakteeri, joka on hankkinut ylimääräisen muuntuneen penisilliiniä sitovan proteiinin (penicillin-binding protein, PBP2a), johon beetalaktaamit sitoutuvat hyvin heikosti. Kannalla oleva *mecA*- tai *mecC*-geeni koodaa tätä ylimääräistä PBP:tä. MRSA on resistentti kaikille penisilliinille, karbapeneemeille ja kefalosporiineille lukuun ottamatta tiettyjä uusimpia kefalosporiineja (keftobiprolia, keftaroliini). MRSA-kannat voivat hankkia resistenssitekijöitä myös muita mikrobilääkkeitä kohtaan.

MRSA:ta esiintyy sairaala- ja avohoitosyntytien infektioiden yhteydessä. Tietty MRSA-kannat ovat levinneet laajalti maapallolla. MRSA:n aiheuttamiin infektioiden liittyy lisääntynyttä kuolleisuutta, mikä johtuu todennäköisesti tehokkaiden mikrobilääkehoitojen viivästyisestä ja vaihtoehtoisten mikrobilääkkeiden huonommasta tehosta. MRSA-kannat ovat aiheuttaneet sairaala- ja hoitolaitosepidemioita ja niitä pidetään sairaalahygienisesti merkittävänä löydöksenä. Tietty MRSA-kantoja löydetään tuotantoeläimistä kuten sioista. Myös lemmikkieläimistä on eristetty MRSA-kantoja.

Kokogenomisekvensointitutkimusten perusteella on pystytty todentamaan, että *Staphylococcus aureus* -lajista eroaa kaksi muuta lajia: *Staphylococcus argenteus* ja *Staphylococcus schweitzeri*. Nämä kolme lajia muodostavat yhdessä *Staphylococcus aureus* -kompleksin. Toistaiseksi *S. schweitzeri* kannoilla ei ole todettu metisilliiniresistenssiä eikä niiden ole todettu aiheuttaneen infektioita ihmisillä. Sen sijaan *S. argenteus* voi hankkia metisilliiniresistenssigeenin ja aiheuttaa ihmisillä samanlaisia infektioita kuten *S. aureus*kin. Metisilliiniresistenttiä *Staphylococcus argenteus* pidetään sairaalahygieenisesti merkittävänä löydöksenä ja sitä tulee käsitellä kuten MRSA-kantaa (1).

5.2 Toteaminen

MRSA todetaan testaamalla *S. aureus* -kannan herkkyys kefoksitiinille (taulukko 7) joko mikrodiluutiomenetelmällä tai kiekkotestillä EUCAST:n mukaisesti (2, 3–5). EUCAST:n menetelmäohje (6) ei edellytä kefoksitiinilla todetun MRSA-kannan varmistamista muilla menetelmillä. MRSA:n varmistamiseksi ja luotettavan seurantatiedon tuottamiseksi suositellaan kuitenkin geenimonistukseen perustuvien varmistustestien tekemistä kaikille kefoksitiinitestillä löydetuille kannoille. Geenitestien tulee tunnistaa *mecA*- ja *mecC*-geenit. Kaupallisia geenitestejä on useita. Kaikki uudet MRSA-kannat lähetetään THL:een ja lisäksi myös kannat, joiden kefoksitiiniherkkyys on alentunut, mutta jotka jäävät geenitesteissä negatiiviseksi voi lähettää varmistukseen THL:een.

Metisilliiniresistentti *S. argenteus* todetaan samoin fenotyyppisin ja genotyyppisin menetelmin kuten metisilliiniresistentti *S. aureus* (1). *Staphylococcus aureus* -kompleksin lajit on mahdollista erottaa toisistaan MALDI-TOF massaspektrometrillä mikäli käytetään uusimpia tietokantaversioita (7, 8). Mikäli metisilliiniresistentti *S. argenteus* tunnistetaan lajitasolle, tulee lajinimeen liittää kommentti *Staphylococcus aureus* -kompleksiin kuulumisesta sekä siitä, että kantaan on suhtauduttava kuten MRSA:n. Kannat lähetetään THL:een kantakoelmaan ja tyyppitykseen MRSA-kantojen tavoin.

Taulukko 7. MRSA:n toteaminen.

Menetelmä	Mikrobilääke	MIC (mg/L)	Tulkinta
Mikrodiluutio	Kefoksitiini	> 4	MRSA
Menetelmä	Mikrobilääke	Estovyöhyke (mm)	Tulkinta
Kiekkotesti	Kefoksitiini (30 µg)	< 22	MRSA

Taulukko 8. MRSA:n toteamiseen soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Metisilliiniherkkä
<i>S. aureus</i> NCTC 12493	<i>mecA</i>
<i>S. aureus</i> NCTC 13552	<i>mecC</i>

5.3 Kantajuusseulonnat

MRSA-kantajuuden toteaminen on yksi osa infektioiden torjuntaa (7). MRSA-kantajuuden osoittamisessa voidaan käyttää sekä viljelyyn että geenimonistukseen perustuvia menetelmiä. Nykyään molemmista tekniikoista on paljon kokemusta ja julkaisuja. Menetelmän valintaan vaikuttavat useat tekijät, kuten menetelmän suorituskkyky (spesifisyys, herkkyys), nopeus, hinta ja soveltuvuus diagnostiseen ympäristöön (esimerkiksi ns. random access- tai batch mode -laitteet, kapasiteetti, ym.).

MRSA-viljelyt tehdään yleensä käyttäen selektiivisiä kromogeenisiä maljoja, joita on useita erilaisia (8). Viljelyt tehdään joko suoraan selektiiviselle kromogeeniselle maljalle tai ensin tehdään rikastusviljely nestemäisessä liuoksessa ja sen jälkeen viljely selektiivisille kromogeeniselle maljalle. Suora viljely selektiiviselle kromogeeniselle maljalle voi olla selvästi nopeampaa kuin rikastusviljelyä käyttävät menetelmät, jos käytetään vain lyhyttä inkubaatioaikaa (yön yli eli 16–24 h). Pidempi inkubaatioaika (42–48 h) parantaa suoran viljelyn herkkyyttä, mutta usein huonontaa spesifisyyttä (9–13). Useiden tutkimusten mukaan paras herkkyys saavutetaan kuitenkin, jos käytetään rikastusviljelyä ennen selektiiviselle kromogeeniselle maljalle viljelemistä (9–12). Ero on erityisen selvä, jos suorassa viljelyssä käytetään vain lyhyttä inkubaatioaikaa (16–24 h), mutta ero kaventuu, jos inkubaatioaikaa pidennetään (42–48 h) (9, 11–14). Useimmat kromogeeniset maljat on suunniteltu ja niiden toimivuus on testattu *mecA*-MRSA -kannoilla. Kaupallisten kromogeenisten maljojen välillä saattaa olla huomattavia eroja siinä, miten hyvin ne löytävät *mecC*-MRSA -kannat (15).

Rikastusviljely ei välttämättä heikennä spesifiteettiä (11), mutta myös spesifiteetin heikentymistä on raportoitu (13, 14). Rikastusviljelyssä voidaan käyttää useita erilaisia kasvatusliuoksia. Osassa niistä on mukana mikrobilääkkeitä ja osassa on korotettu suolapitoisuus, mutta hyvinkin erilaisia rikastusliuoksia on menestyksekkäästi käytetty MRSA-kantajuuden toteamiseen eikä yhtä muita selvästi parempaa elatusainetta ole tiedossa.

Aikaisemmin MRSA:n torjuntaohjeissa on kiinnitetty huomiota MRSA-seulontaviljelytulosten tulkinnassa potilaalla käytössä olevaan mikrobilääkehoitoon, jolla saattaa olla vaikutuksia MRSA:n kasvuun. Osa MRSA-kannoista on herkkiä monille muille mikrobilääkeryhmille, jolloin edeltävä mikrobilääkehoito saattaa johtaa väärään negatiiviseen seulontaviljelytulokseen. Toisaalta osa MRSA-kannoista on resistenttejä myös muille mikrobilääkeryhmille, jolloin edeltävä mikrobilääkehoito saattaa puolestaan rikastaa MRSA:sta ja siten helpottaa MRSA:n toteamista seulontaviljelyllä. Edeltävän mikrobilääkehoidon merkitys on epäselvä.

Geenimonistusmenetelmiä voidaan käyttää MRSA-kantojen osoittamiseen suoraan potilasnäytteestä. Tähän tarkoitukseen on kehitetty monia erilaisia kaupallisia geenimonistusmenetelmiä, joiden toimivuudesta ja merkityksestä MRSA:n toteamisessa on jo suhteellisen paljon tietoa. Yleisesti voidaan todeta, että geenimonistusmenetelmät ovat herkempiä kuin suora viljely selektiiviselle kromogeeniselle maljalle (riippumatta inkubaatioajasta) ja suunnilleen yhtä herkkiä kuin rikastukseen perustuvat viljelymenetelmät (10, 14, 16–19). Ne antavat kuitenkin myös vääriä positiivisia tuloksia (16, 17, 20). Tämä tarkoittaa, että MRSA:n osoitukseen tarkoitettujen kaupallisten geenimonistusmenetelmien negatiivinen ennustearvo matalan MRSA-esiintyvyyden maissa, kuten Suomessa, on hyvä, mutta positiivisen tuloksen ennustearvo huono (20–22). Menetelmiä voidaan käyttää sulkemaan pois MRSA-kantajuus, mutta kaikki positiiviset löydökset on aina varmistettava viljelyllä (21). Lisäksi on muistettava, että vaikka negatiivisen tuloksen ennustearvo on hyvä, esiintyy myös MRSA-kantoja, joita kaikki nyt käytössä olevat kaupalliset menetelmät eivät totea. Näiden bakteerikantojen SCC*mec*-alue on muuttunut siten, etteivät geenitestit tunnista sitä (20). Tärkeää olisi tietää millainen MRSA-kantaprofiili ja erityisesti millaisia SCC*mec*-kasetteja MRSA-kannoilla on. Koska tätä tietoa ei ole saatavilla ja koska epidemiologinen tilanne voi muuttua, eivät suorat geenimonistusmenetelmät yksinään riitä vaan rikastukseen perustuvia seulontaviljelyitä tarvitaan. Suurin hyöty geenimonistusmenetelmistä saadaan

nopeaa diagnostiikkaa edellyttävissä tilanteissa. Useissa tutkimuksissa on todettu näiden tekniikoiden antavan tuloksen selvästi viljelymenetelmiä nopeammin (14, 19, 21, 22).

5.3.1 Suositus

MRSA:n seulontaviljelyissä suositellaan käytettävän rikastusviljelyä, koska sen useisiin tutkimuksiin perustuen (12–14) voidaan katsoa olevan herkin menetelmä. Rikastusviljelyn jälkeen käytetään selektiivisiä kromogeenisiä maljoja, jotka helpottavat MRSA:n tunnistamista. Mikäli rikastusviljelyä ei käytetä vaan näytteet viljellään suoraan selektiiviselle kromogeeniselle maljalle, on käytettävä pitkää inkubaatioaikaa (42–48 h) riittävän herkyyden saavuttamiseksi. Tässä tilanteessa on lisäksi huomattava, että pitkä inkubaatioaika saattaa heikentää selektiivisten kromogeenisten maljojen spesifiteettiä. Kromogeeniseltakin maljalta poimittujen pesäkkeiden laji on syytä varmistaa (11). Lopuksi osoitetaan *mec*-geeni geenimonistusmenetelmällä (MRSA varmistus). Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaista negatiivista näytettä tarvitaan ja millä aikavälillä ne on otettava, jotta altistuneen tai kolonisoituneen potilaan katsotaan olevan negatiivinen MRSA-kantajuuden suhteen, löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (7).

Nopeutta vaativissa tilanteissa suositellaan käytettävän geenimonistusmenetelmiä, koska niiden on osoitettu olevan selvästi herkempiä kuin suora viljely (yhdistettynä lyhyeen inkubaatioaikaan, 16–24 h) selektiiviselle kromogeeniselle maljalle (10, 14–19) ja koska ne voivat olla myös selvästi nopeampia kuin viljelyyn perustuvat menetelmät (14, 19, 22, 23). Negatiivisen geenimonistustuloksen perusteella voidaan alustavasti päätellä, ettei potilas ole MRSA-kantaja. Geenimonistuksen lisäksi suositellaan aina tehtäväksi seulontaviljely (rikastusviljely ja selektiivinen kromogeeninen malja tai selektiivinen kromogeeninen malja ja pitkä inkubaatioaika).

5.3.2 Yhteenveto

Tässä ohjeessa suositellaan, että MRSA-kantajuuden toteaminen tehdään rikastusviljelyyn perustuvan MRSA-viljelyn avulla vaikka rikastusvaihe hidastaa tuloksen saamista. Geenimonistusmenetelmiä voidaan käyttää kantajuusviljelyiden lisäksi nopeutta vaativissa tilanteissa.

5.4 Lähteet

1. Becker K, Schaumburg F, Kearns A, Larsen AR, Lindsay JA, Skov RL, Westh H. Implications of identifying the recently defined members of the *Staphylococcus aureus* complex *S. argenteus* and *S. schweitzeri*: a position paper of members of the ESCMID Study Group for Staphylococci and Staphylococcal Diseases (ESGS). Clin Microbiol Infect. 2019 Sep;25(9):1064-1070.
2. Voimassa oleva EUCAST:n herkkyysrajatulkinta taulukko: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
3. Skov R, Smyth R, Clausen M, Larsen AR, Frimodt-Møller N, Olsson-Liljequist B, Kahlmeter G. Evaluation of a cefoxitin 30 microg disc on Iso-Sensitest agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2003;52:204-7.
4. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, Beceiro A, Perez A, Molina F, Moure R, Villanueva R, Bou G. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:379-82.
5. Skov R, Larsen AR, Kearns A, Holmes M, Teale C, Edwards G, Hill R. Phenotypic detection of *mecC*-MRSA: cefoxitin is more reliable than oxacillin. J Antimicrob Chemother 2014 Jan;69(1):133-5.

6. Giske, Christian, Martinez-Martinez, Luis, Canton, Rafael, et. al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 2.0, July 2017 http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
7. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020.
8. Perry JD: A decade of development of chromogenic culture media for clinical microbiology in an era of molecular diagnostics. Clin Microbiol Rev 2017;30(2):449-479
9. Malhotra-Kumar S, Abrahantes JC, Sabiiti W, et al. Evaluation of Chromogenic Media for Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Journal of Clinical Microbiology. 2010;48(4):1040-1046.
10. Luteijn JM, Hubben GA, Pechlivanoglou P, Bonten MJ, Postma MJ. Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2011 Feb;17(2):146-54.
11. Nahimana I, Francioli P, Blanc DS. Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-Select and CHROMagar MRSA) and ORSAB for surveillance cultures of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect. 2006 Dec;12(12):1168-74.
12. Nonhoff C, Denis O, Brenner A, Buidin P, Legros N, Thiroux C, Dramaix M, Struelens MJ. Comparison of three chromogenic media and enrichment broth media for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from mucocutaneous screening specimens : Comparison of MRSA chromogenic media. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Apr;28(4):363-9.
13. Veenemans J, Verhulst C, Punselie R, van Keulen PH, Kluytmans JA. Evaluation of brilliance MRSA 2 agar for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in clinical samples. J Clin Microbiol. 2013 Mar;51(3):1026-7.
14. Paule SM, Mehta M, Hacek DM, Gonzalzes TM, Robicsek A, Peterson LR. Chromogenic media vs real-time PCR for nasal surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: impact on detection of MRSA-positive persons. Am J Clin Pathol. 2009 Apr;131(4):532-9.
15. Dupieux C, Kolenda C, Larsen AR, Pichon B, Holmes M, Bes M, Teale C, Dickson E, Hill R, Skov R, Kearns A, Laurent F. Variable performance of four commercial chromogenic media for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates harbouring mecC. Int J Antimicrob Agents. 2017 Aug;50(2):263-265.
16. Arcenas RC, Spadoni S, Mohammad A, Kiechle FL, Walker K, Fader RC, Perdreau-Remington F, Osiecki J, Liesenfeld O, Hendrickson S, Rao A. Multicenter evaluation of the LightCycler MRSA advanced test, the Xpert MRSA Assay, and MRSASelect directly plated culture with simulated workflow comparison for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in nasal swabs. J Mol Diagn. 2012 Jul;14(4):367-75.
17. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lee A, et al. Evaluation of Molecular Assays for Rapid Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Journal of Clinical Microbiology. 2010;48(12):4598-4601.
18. Aydinler A, Lüsebrink J, Schildgen V, Winterfeld I, Knüver O, Schwarz K, Messler S, Schildgen O, Mattner F. Comparison of two commercial PCR methods for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) screening in a tertiary care hospital. PLoS One. 2012;7(9)

19. Wolk DM, Marx JL, Dominguez L, Driscoll D, Schiffman RB. Comparison of MRSASelect Agar, CHROMagar Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Medium, and Xpert MRSA PCR for detection of MRSA in Nares: diagnostic accuracy for surveillance samples with various bacterial densities. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):3933-6.
20. Roisin S, Laurent C, Nonhoff C, Deplano A, Hallin M, Byl B, Struelens MJ, Denis O. Positive predictive value of the Xpert MRSA assay diagnostic for universal patient screening at hospital admission: influence of the local ecology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 May;31(5):873-80.
21. Herdman MT, Wyncoll D, Halligan E, Cliff PR, French G, Edgeworth JD. Clinical application of real-time PCR to screening critically ill and emergency-care surgical patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a quantitative analytical study. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4102-8
22. Hombach M, Pfyffer GE, Roos M, Lucke K. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in specimens from various body sites: performance characteristics of the BD GeneOhm MRSA assay, the Xpert MRSA assay, and broth-enriched culture in an area with a low prevalence of MRSA infections. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):3882-7.
23. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, Cataldo MA, La Torre G, Cauda R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 Sep;9(9):546-54.

6 Vankomysiiniresistentti *Staphylococcus aureus* (VRSA)

6.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

EUCAST:n mukaan *S. aureus* -kannat, joiden MIC vankomysiinille on suurempi kuin 2 mg/L, ovat vankomysiinille resistenttejä. Vankomysiinille resistentit kannat voidaan jakaa kolmeen ryhmään: *vanA*-geenin omaavat korkeasti vankomysiinille resistentit kannat (VRSA), matalan vankomysiini-MIC:n omaavat kannat, joilla ei ole *vanA*-geeniä (VISA) ja vankomysiinille heteroresistentit kannat (hVISA). hVISA-kannoilla ei ole *vanA*-geeniä ja vankomysiini-MIC on alhainen kuten VISA-kannoilla, mutta vain osa bakteeripopulaatiosta omaa alentuneen vankomysiiniherkkyyden. Käytännössä hVISA-kantojen toteaminen on erittäin hankalaa, joten huomio on VRSA- ja VISA-kantojen toteamisessa. VRSA-kannat ovat erittäin harvinaisia. VISA-kantoja esiintyy vähäisessä määrin. Molemmilla uskotaan olevan kliinistä merkitystä, joskin tutkimusnäyttöä on vähän.

6.2 Toteaminen

VRSA- ja VISA-kannat todetaan alentuneen vankomysiiniherkkyyden perusteella. Mikäli MIC vankomysiinille on suurempi kuin 2 mg/L, kyseessä voi olla VRSA- tai VISA-kanta. MIC voidaan määrittää mikrodiluutio-, agardiluutio tai liuskamenetelmillä. Liuskatestit antavat yleensä 0.5–1 MIC-laimennosta suurempia arvoja kuin mikrodiluutiomenetelmä. EUCAST:n menetelmäohjeen mukaan VRSA-kantojen seulonnassa voidaan käyttää myös kiekkotestiä (1). Koska VRSA on äärimmäisen harvinainen ja käytännössä on löydettävissä vain VISA-kantoja, joiden toteamiseen kiekkotestit eivät sovellu, ei kiekkotestiä kannata käyttää. Käytännössä kaikki VISA-kannat ovat toistaiseksi olleet MRSA-kantoja.

Vankomysiiniherkkyydeltään alentuneet *S.aureus* (MRSA ja MSSA) kannat lähetetään THL:een varmistukseen.

Alentunut vankomysiiniherkkyys varmistetaan mikrodiluutiomenetelmällä. Kantojen resistenssigeenit (*vanA* ja *vanB*) testataan molekulaarisilla menetelmillä. Mikäli kannan MIC vankomysiinille on suurempi kuin 2 mg/L (mikrodiluutiomenetelmä), eikä kannalla ole *van*-geeniä, se on VISA. Mikäli kannalla on *van*-geeni, se on VRSA.

Taulukko 9. VRSA- ja VISA-kantojen toteamiseen soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Glykopeptidiherkkä
<i>S. aureus</i> ATCC 700698	hVISA (Mu3)
<i>S. aureus</i> ATCC 700699	VISA (Mu50)

6.3 Lähteet

1. Giske, Christian, Martinez-Martinez, Luis, Canton, Rafael, et. al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 2.0, 2017 http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/

7 Vankomysiiniresistentti enterokokki (VRE)

7.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Vankomysiiniresistentti enterokokki eli VRE käsittää kaksi lajia: *Enterococcus faecalis* tai *Enterococcus faecium*, joiden vankomysiini MIC on suurempi kuin 4 mg/L, määritettynä EUCAST:n suosituksen mukaisesti (1). Enterokokit, erityisesti *E. faecium*, ovat luonnostaan hyvin resistenttejä useimmille mikrobilääkkeille. Tästä syystä vankomysiinille resistenttien kantojen aiheuttamien infektioiden hoito on vaikeaa.

Kliinisesti merkityksellistä vankomysiiniresistenssiä välittää pääasiassa kaksi plasmidivälitteistä geeniä *vanA* ja *vanB*. Niiden lisäksi on löydetty muitakin *van*-geenejä: *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* ja *vanN* (2-6).

Myös muilla *Enterococcus*-lajeilla (*E. raffinosus*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) voi olla *vanA*- ja *vanB*-geenejä tai muita edellä listattuja *van*-geenejä. Nämä kannat ovat kuitenkin hyvin harvinaisia eikä EUCAST:n suositus katso niiden kuuluvan VRE:n määritelmään ja siten torjuttavien bakteerien joukkoon. Uusien tarkempien tunnistusmenetelmien yleistymisen myötä tämä tilanne saattaa tulevaisuudessa muuttua ja näiden lajien rooli korostua. Kromosomaaliset *vanC*-geenit (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) eivät ole infektioiden torjunnan kannalta tärkeitä.

VVE (vancomycin variable enterococci) on termi, jota käytetään *vanA*-positiivisista, vankomysiinille herkistä VRE-kannoista, joiden *vanA* -geeni on fenotyyppisesti hiljentynyt johtuen *vanA*-operonin geneettisestä uudelleenjärjestäytymisestä. VVE kantojen havaitseminen on kliinisesti tärkeää, sillä niiden vankomysiiniresistenssin on osoitettu palautuvan glykopeptidien selektiopaineessa (7–11).

Matala-asteisesti resistentti *vanB* VRE, (Low-MIC VRE) on puolestaan *vanB*-kanta, jonka vankomysiini-indusoituvuus on heikko ja siten myös *vanB*-geenejä ilmennetään heikosti. Tämän seurauksena kantojen MIC-arvo voi jäädä alle kliinisen herkkyystulkintarajan. Kannat voivat kuitenkin muuttua resistenteiksi glykopeptidien käytön yhteydessä, josta seurauksena voi olla hoidon epäonnistuminen (12, 13).

VVE- ja matala-asteisesti resistentit *vanB* VRE kannat voi usein havaita vain molekulaarisin menetelmin. Tällä hetkellä tällaisten kantojen maantieteellinen esiintyvyys ei ole tarkasti tiedossa.

7.2 Toteaminen

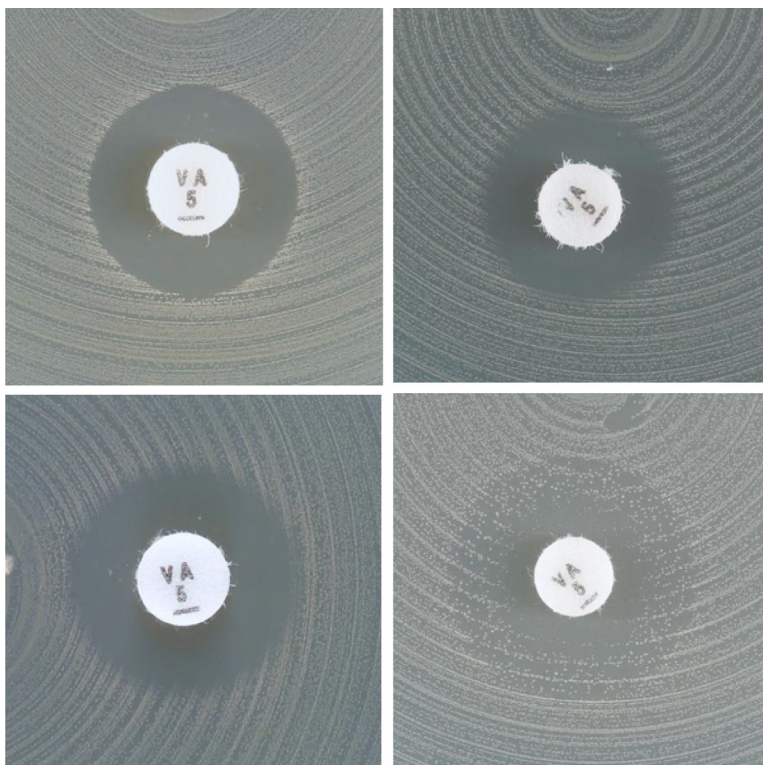
Vankomysiiniresistenssi todetaan määrittämällä vankomysiiniherkkyys mikrodiluutiomenetelmällä, liuskateskillä, kiekkotestillä tai breakpoint-maljalla. Kaikkien menetelmien kohdalla on tärkeää noudattaa EUCAST:n ohjetta inkubaatioajasta (24 h), jotta indusoitava resistenssi voidaan todeta. VRE:n vankomysiini-MIC on suurempi kuin 4 mg/L. Kiekkomenetelmää käytettäessä on tulosten lukeminen tehtävä EUCAST:n ohjeen mukaan, kuva 1. Vankomysiiniresistenssi varmistetaan molekulaarisella menetelmällä, jolla voidaan todeta *vanA*- ja *vanB*-geenit. *vanA*-kannat ovat resistenttejä sekä vankomysiinille että teikoplaniinille, mutta *vanB*-kannat ovat resistenttejä vain vankomysiinille.

Koska VVE- ja matala-asteisesti resistenttejä *vanB* kantoja esiintyy, on suositeltavaa harkita *van*-geenien testausta invasiivisille *E. faecium*-isolaateille vaikka ne olisivat fenotyyppisesti vankomysiinille herkkiä.

Herkkyysmääritysten testitulosten tulkinnassa on myös tärkeää varmistua testattavien isolaattien lajitunnistuksesta, jotta luontaisen matala-asteisen vankomysiiniresistenssin omaavat ja *E. faeciumin* tavoin arabinosi-testi positiiviset *E. gallinarum* ja *E. casseliflavus* eivät sekoitu *E. faeciumiin*. MALDI-TOF massaspektrometri on osoittautunut hyödylliseksi enterokokkien lajitunnistuksessa (14).

Taulukko 10. VRE:n toteamiseen soveltuvia kontrollikantoja.

Bakteerikanta	Resistenssimekanismi
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	Vankomysiinille herkkä
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	Vankomysiinille resistentti (<i>vanB</i>)
<i>E. faecium</i> NCTC 12202	Vankomysiinille resistentti (<i>vanA</i>)



Kuva 1. Vankomysiiniresistenssin toteaminen kiekkoherkkyysmenetelmällä. (Kuvan lähde: viite 1).

a) Terävä estovyöhykkeen reuna ja estovyöhyke ≥ 12 mm. Raportointi: herkkä kanta.

b–d) Pehmeä estovyöhykkeen reuna ja/tai pesäkkeitä estorengas sisällä. Raportointi: vastataan resistenttinä vaikka estorengas olisi ≥ 12 mm. Tee aina geenivarmistus.

7.3 Kantajuusseulonnat

VRE-kantajien toteaminen on yksi osa infektioiden torjuntaa (15). VRE todetaan selektiivisellä VRE-viljelyllä. VRE-kantajuutta etsittäessä on suositeltavaa käyttää rikastusta (esimerkiksi BHI ja vankomysiini) ennen varsinaista VRE-viljelyä, koska rikastusviljely parantaa selvästi kantajuusviljelyn herkkyttä (16, 17). Rikastuksen jälkeen viljely tehdään nykyään yleensä selektiiviselle kromogeeniselle maljalle, joita on kaupallisesti saatavilla ja joiden antaman värireaktion avulla *E. faecalis*- sekä *E. faecium* -pesäkkeet voidaan yleensä tunnistaa suhteellisen luotettavasti (16, 18). Tästä huolimatta laji tulee varmistaa sopivalla menetelmällä sekä *van*-geenit osoittaa molekulaarisilla menetelmillä. Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaista negatiivista näytettä tarvitaan ja millä aikavälillä ne on otettava, jotta altistuneen tai kolonisoituneen potilaan katsotaan olevan negatiivinen VRE-kantajuuden suhteen, löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (15).

Geenimonistusmenetelmiä voidaan käyttää *van*-geenien osoittamiseen eristetyistä bakteerikannoista. Suora geenitesti potilasnäytteestä on myös periaatteessa mahdollinen ja kaupallisia testejä on olemassa (19, 20). Geenimonistusmenetelmät ovat herkkiä ja nopeita kantajuusviljelyyn verrattuna. Niiden negatiivinen ennustearvo on hyvä, mutta spesifiteetti on huono. Ne ovat suhteellisen luotettavia toteamaan *vanA*-geenin, mutta *vanB*-geenin kohdalla esiintyy paljon vääriä positiivisia tuloksia (21–23). Syynä tähän on *vanB*-geenin esiintyminen joissakin suoliston anaerobisissa bakteerilajeissa kuten esimerkiksi *Clostridium*-lajeissa (24). Edellä mainituista syistä johtuen ja koska VRE:n esiintyvyys Suomessa on edelleen suhteellisen alhainen (25), VRE:n suoraa osoitusta potilasnäytteistä geenimonistusmenetelmillä ei suositella.

7.4 Lähteet

1. Voimassa oleva EUCAST:n herkkyysrajatulkinta taulukko: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
2. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. Detection of the van alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5857-60.
3. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06- 0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, vanL. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2667-72.
4. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, Zhu D, Hu F, Zhang Y, Wang F, Jacoby GA, Wang M. vanM, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4643-7.
5. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, Leclercq R, Courvalin P, Cattoir V. DAla-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4606-12.
6. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. vanM, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov;54(11):4643-7.
7. Szakacs, TA. et al. Outbreak of vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* containing the wild-type vanA gene *JCM* 2014 May;52(5):1682-6.
8. Thaker MN, Kalan L, Waglechner N, Eshaghi A, Patel SN, et al. Vancomycin-variable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(3):1405-10.
9. Downing, M. et al. Vancomycin-Variable Enterococcal Bacteremia *JCM* 2015 Dec;53(12):3951-3.
10. Sivertsen A, Pedersen T, Larssen KW, Bergh K, Rønning TG, et al. A Silenced vanA Gene Cluster on a Transferable Plasmid Caused an Outbreak of Vancomycin-Variable Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4119-27. 13.
11. Kohler, P. et al. Prevalence of vancomycin-variable *Enterococcus faecium* (VVE) among vanA-positive sterile site isolates and patient factors associated with VVE bacteremia. *PLoS One.* 2018 Mar 22;13(3)
12. Grabsch EA, Chua K, Xie S, Byrne J, Ballard SA, Ward PB, Grayson ML. Improved Detection of vanB2-Containing *Enterococcus faecium* with Vancomycin Susceptibility by Etest Using Oxgall Supplementation. *J. Clin. Microbiol* 2008; 46; 1961-4.
13. San MA, Depardieu F, Godreuil S, Courvalin P. VanB-type *Enterococcus faecium* clinical isolate successively inducibly resistant to, dependent on, and constitutively resistant to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 May;53(5):1974-82.
14. Fang H, Ohlsson AK, Ullberg M, Özenci V. Evaluation of species-specific PCR, Bruker MS, VITEK MS and the VITEK2 system for the identification of clinical *Enterococcus* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 3073-7
15. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020.

16. Kuch A, Stefaniuk E, Ozorowski T, Hryniewicz W. New selective and differential chromogenic agar medium, chromID VRE, for screening vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *J Microbiol Methods*. 2009 Apr;77(1):124-6.
17. Delmas J, Robin F, Schweitzer C, Lesens O, Bonnet R. Evaluation of a new chromogenic medium, ChromID VRE, for detection of vancomycin-resistant *Enterococci* in stool samples and rectal swabs. *J Clin Microbiol*. 2007 Aug;45(8):2731-3.
18. Perry JD: A decade of development of chromogenic culture media for clinical microbiology in an era of molecular diagnostics. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(2):449-479
19. Stamper PD, Cai M, Lema C, Eskey K, Carroll KC. Comparison of the BD GeneOhm VanR assay to culture for identification of vancomycin-resistant *enterococci* in rectal and stool specimens. *J Clin Microbiol*. 2007 Oct;45(10):3360-5.
20. Holzkecht BJ, Hansen DS, Nielsen L, Kailow A, Jarlov JO. Screening for vancomycin-resistant *enterococci* with Xpert(R) vanA/vanB: diagnostic accuracy and impact on infection control decision making. *New Microbes New Infect* 2017 Mar;16:54-9.
21. Mak A, Miller MA, Chong G, Monczak Y. Comparison of PCR and culture for screening of vancomycin-resistant *Enterococci*: highly disparate results for vanA and vanB. *J Clin Microbiol* 2009 Dec;47(12):4136-7.
22. Werner G, Serr A, Schutt S, Schneider C, Klare I, Witte W, et al. Comparison of direct cultivation on a selective solid medium, polymerase chain reaction from an enrichment broth, and the BD GeneOhm VanR Assay for identification of vancomycin-resistant *enterococci* in screening specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 Aug;70(4):512-21.
23. Bourdon N, Berenger R, Lepoultier R, Mouet A, Lesteven C, Borgey F, et al. Rapid detection of vancomycin-resistant *enterococci* from rectal swabs by the Cepheid Xpert vanA/vanB assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010 Jul;67(3):291-3.
24. Zhou X, Arends JP, Kampinga GA, Ahmad HM, Dijkhuizen B, van Barneveld P, Rossen JW, Friedrich AW. Evaluation of the Xpert vanA/vanB assay using enriched inoculated broths for direct detection of vanB vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12):4293-7.
25. <https://www.thl.fi/fi/web/infektiaudit/seuranta-ja-epidemiati/tartuntatautirekisteri>

8 Moniresistentti *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-Pseud)

8.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

P. aeruginosa on luonnostaan resistentti useille mikrobilääkkeille, sillä on useita erilaisia resistenssimekanismeja ja se voi helposti hankkia uusia resistenssigeenejä. Karbapeneemeille resistentit *P. aeruginosa* -kannat ovat melko yleisiä Euroopassa, resistenssin vaihdella 1–≥ 50 % välillä invasiivisissa infektioissa. Myös resistenssi keftatsidiimia, fluorokinoloneja ja aminoglykosideja kohtaan on suhteellisen yleistä (1). Yleensä *P. aeruginosa* aiheuttaa infektioita potilailla, joiden vastustuskyky on alentunut ja näiden potilaiden kohdalla moniresistentit *P. aeruginosa* -kannat ovat hoidollinen ongelma.

8.2 Toteaminen

Resistenssi todetaan EUCAST:n (2) mukaisella mikrobilääkeherkkyystestauksella. Herkkyysmäärittämisessä käytetään EUCAST:n suosittelemaa kontrollikantaa (2). Mikäli *P. aeruginosa* -kanta on resistentti karbapeneemille (meropeneemi ja/tai imipeneemi) ja keftatsidiimille sen katsotaan olevan moniresistentti ja sairaalahygienisesti merkittävä (MDR-Pseud). Varsinaista varmistustestiä ei tarvita. Mikäli geenivarmistus on mahdollista tehdä, voidaan torjuntatoimet kohdistaa vain niihin tapauksiin, joilta geeni on löytynyt. Mikäli kyseessä on epidemiaselvitys kannattaa resistenssigeeni määrittää molekulaarisella menetelmällä. Geenimäärittäminen tulee todeta ainakin VIM-, NDM- ja KPC-karbapenemaasigeenit (3).

8.3 Kantajuusseulonnat

MDR-Pseud -kantojen mikrobilääkeresistenssi syntyy yleensä usean eri geenin vaikutuksesta, joten MDR-Pseud -kantojen toteamiseen ei ole varsinaisia geenimonistusmenetelmiä. Sen sijaan karbapenemaasigeenien toteaminen on mahdollista ja siten karbapenemaaseja tuottavien *P. aeruginosa* -kantojen toteaminen geenimonistusmenetelmien avulla onnistuu. Karbapenemaasigeenejä toteavien monistusmenetelmien toimivuudesta *P. aeruginosa* -kantojen kohdalla on kuitenkin vasta vähän kokemusta. Lisäksi on muistettava, että suurin osa kaupallisista geenimonistusmenetelmistä on suunniteltu CPE:n toteamiseen (3), ei MDR-Pseud -kantojen osoittamiseen. Tästä syystä geenimonistusmenetelmien käyttöä kolonisaation toteamisessa ei suositella. MDR-Pseudomonas -kantojen toteamiseen suositellaan viljelyä selektiivisen (kromogeenisen) maljan avulla. Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaista negatiivista näytettä tarvitaan ja millä aikavälillä ne on otettava, jotta altistuneen tai kolonisoituneen potilaan katsotaan olevan negatiivinen MDR-Pseud -kantajuuden suhteen, löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (4).

8.4 Lähteet

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>

2. Ajantasaiset EUCAST:n herkkyystulkintarajat: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance version 2.0 from July 2017
4. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020.

9 Moniresistentti *Acinetobacter baumannii* (MDR-Aci)

9.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Acinetobacter-lajit ovat luonnostaan resistenttejä useille mikrobilääkkeille, niillä on useita erilaisia resistenssi-mekanismeja ja ne voivat helposti hankkia uusia resistenssigeenejä. *Acinetobacter*-lajeja on useita ja ne voidaan karkeasti jakaa *A. baumannii* -ryhmään (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* ja *A. nosocomialis*) ja siihen kuulumattomiin lajeihin. *A. baumannii* -ryhmään kuuluvat lajit ovat kliinisesti tärkeitä. Niiden tunnistaminen voi olla hankalaa ja vaatii massaspektrometriaa tai molekulaarisia menetelmiä. Karbapeneemeille resistentit *Acinetobacter*-kannat ovat melko yleisiä Euroopassa, resistenssin vaihdellessa < 1–≥ 50 % välillä invasiivisissa infektioissa (1). Myös resistenssi fluorokinoloneja ja aminoglykosideja kohtaan on suhteellisen yleistä (1). Yleensä *Acinetobacter*-kannat aiheuttavat infektioita potilailla, joiden vastustuskyky on alentunut ja näiden potilaiden kohdalla moniresistentit kannat ovat hoidollinen ongelma.

9.2 Toteaminen

Resistenssi todetaan EUCAST:n (2) mukaisella mikrobilääkeherkkyystestauksella. Herkkyysmäärittämisessä käytetään EUCAST:n suosittelemaa kontrollikantaa (2). Mikäli *Acinetobacter*-kanta on resistentti karbapeneemille (meropeneemi ja/tai imipeneemi) sen katsotaan olevan moniresistentti ja sairaalahygienisesti merkittävä. Tämä siitä syystä, että karbapeneemeille resistentit kannat ovat yleensä hankkineet myös muita resistenssitekijöitä ja tehokkaita mikrobilääkkeitä on vähän. Varsinaista varmistustestiä ei tarvita. Mikäli kyseessä on epidemiaselvitys kannattaa resistenssigeeni määrittää molekulaarisella menetelmällä. Geenimäärittäminen tulee todeta ainakin VIM-, NDM- ja KPC-karbapenemaasigeenit sekä *Acinetobacter*-kannoille hyvin tyypilliset OXA-geenit: ISAbal-OXA51, OXA-58, OXA-23 ja OXA24/40.

9.3 Kantajuusseulonnat

Karbapenemaaseja tuottavien *Acinetobacter*-kantojen toteaminen geenimonistusmenetelmien avulla on mahdollista, mutta monistusmenetelmien toimivuudesta *Acinetobacter*-kantojen kohdalla on vasta vähän kokemusta. Aivan kuten MDR-Pseud -kantojen kohdalla, on lisäksi muistettava, että suurin osa kaupallisista geenimonistusmenetelmistä on suunniteltu CPE:n toteamiseen (3). Tästä syystä geenimonistusmenetelmien käyttöä kolonisaation toteamisessa ei suositella. MDR-Aci todetaan selektiivisellä bakteeriviljelyllä (kromogeenisen) maljan avulla. Tarkemmat ohjeet siitä kuinka monta ja millaista negatiivista näytettä tarvitaan ja millä aikavälillä ne on otettava, jotta altistuneen tai kolonisoituneen potilaan katsotaan olevan negatiivinen MDR-Aci-kantajuuden suhteen, löytyvät kansallisesta torjuntaohjeesta (4).

9.4 Lähteet

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-EARS-Net-2017.pdf>
2. Ajantasaiset EUCAST:n herkkyystulkintarajat: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance version 2.0 from July 2017
4. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020

10 *Candida auris*

10.1 Määritelmä ja kliininen merkitys

Candida auris on hiivasieni, joka voi aiheuttaa vakavia yleisinfektioita ja muita infektioita, erityisesti sairaala- ja laitoshoitopotilaille, joilla on altistavia perussairauksia. *C. auris* tunnistettiin vuonna 2009 ulkokorvan eritteestä japanilaiselta potilaalta, minkä jälkeen *C. auris* -infektioita on kuvattu eri puolilla maailmaa. Ensimmäinen *C. auris* -epidemia oli Etelä-Koreassa vuosina 2004–2006. Epidemioita on esiintynyt myös muun muassa Intiassa, Venezuelassa ja Kolumbiassa. Espanjassa ja Iso-Britanniassa on ollut neljä laajaa epidemiaa vuosina 2015–2017.

C. auris kehittää helposti resistenssin yleisesti käytössä oleville hiivasienilääkkeille. Flukonatsoliresistenssi on hyvin yleistä. Lisäksi on löydetty kantoja, jotka ovat resistenttejä kaikille kolmelle tärkeimmälle sienilääkeryhmälle: atsolit, ekinokandiinit ja amfoterisiini B. Esimerkiksi Iso-Britanniassa vuoteen 2016 mennessä eristetyt *C. auris* -kannat olivat kaikki resistenttejä flukonatsolille, lisäksi useimmat resistenttejä myös muille atsoleille, 20 % oli resistenttejä amfoterisiini B:lle ja 10 % ekinokandiineille (1, 2). *C. auriksen* varhainen tunnistaminen ja asianmukaiset varotoimet hoitolaitoksissa ovat avainasemassa epidemioiden ehkäisyssä.

Koska kyseessä on harvinainen ja mahdollisesti erittäin resistentti hiiva, ECDC edellyttää että *C. auris* -kantojen esiintymistä seurataan. Tästä syystä laboratorion toivotaan ilmoittavan kaikista *C. auris* -tapauksista ja lähettävän kannat THL:n Asiantuntijamikrobiologiayksikköön.

10.2 Toteaminen

C. auris voidaan todeta viljelemällä esim. veri- tai ihonäytteestä. *C. auris* -kantojen tunnistaminen lajitasolle vaatii MALDI-TOF- tai PCR/sekvensointimenetelmien käyttöä. *C. auris* on sukua *Candida haemulonille* ja sen erottaminen fenotyyppisesti ja biokemiallisesti muista kandidalajeista voi olla vaikeaa. Biokemiallisten testien perustella *C. auris* voidaan sekoittaa erityisesti *C. haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake*, *Rhodotorula glutinis* tai *Saccharomyces* -lajin kanssa (1).

Suomessa lajitason tunnistuksia tehdään muun muassa HUSLABissa, jonne voi lähettää non-albicans-lajeja tunnistettavaksi ja herkkyysmäärittämiseen. Tarkemmat ohjeet löytyvät HUSLABin ohjekirjasta (3). HUSLAB tekee myös kantajuuden selvittämiseksi seulontaviljelyä (4).

10.3 Kantajuusseulonnat

Ulkomailla hoitoa saaneista potilaista tai muuten altistuneista potilaista on syytä ottaa kantajuusseulontanäytteet viljelyä varten. Näyte otetaan dacron-tikulla geelikuljetusputkeen. Näytteenottokohdat ja näytteiden määrät on kuvattu kansallisessa MDR-torjuntaohjeessa (5).

10.4 Lähteet

1. THL Candida auris. <https://thl.fi/fi/web/infektiaudit/taudit-ja-mikrobit/muut-taudinaiheuttajat/candida-auris>
2. ECDC Candida auris RRA 2018: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RA-Candida-auris-European-Union-countries-first-update.pdf>
3. HUSLAB ohjekirja: <https://huslab.fi/ohjekirja/3506.html> ja <https://huslab.fi/ohjekirja/4257.html>
4. HUSLAB ohjekirja: https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=21786&terms=candida,auris
5. Elina Kolho ja Outi Lyytikäinen. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta 2020

11 Rajoitukset

Tämä ohje on tehty tukemaan moniresistenttien mikrobien torjuntaa hoitolaitoksissa. Tätä ohjetta ei ole tarkoitettu ohjaamaan potilaiden hoitoa varten tehtävää mikrobilääkeresistenssin tai resistenssimekanismien toteamista. Tämä ohje on tehty EUCAST:n julkaisemiin ohjeisiin perustuen, mutta siinä on huomioitu myös muuta kirjallisuutta sekä eräiden maiden kansallisia suosituksia. Ennen ohjeen julkaisua kliinisillä laboratorioilla on ollut mahdollisuus vaikuttaa ohjeen sisältöön. Ohjetta ei voi soveltaa suoraan vaan kliinisten laboratorioiden on huomioitava paikalliset olosuhteet ja käytännöt. Lisäksi on huomioitava mahdolliset päivitykset EUCAST:n ohjeisiin sekä muut ohjeet ja uusi tieto, joka on julkaistu tämän ohjeen julkaisun jälkeen sekä Euroopan komission täytäntöönpanopäätös 2018/945. Laboratorioiden on lisäksi huolehdittava, että käytettävät menetelmät on validoitu ja niitä käytetään IVD-lainsäädännön edellyttämällä tavalla. Työ- ja bioturvallisuudesta on huolehdittava.

12 Lyhenteet

Taulukko 11. Lyhenteet.

Lyhenne	Selitys	Huomautus
MRD	multidrug-resistant (resistentti ≥ 3 eri mikrobilääkeryhmälle)	
XDR	extensively drug-resistant (herkkä ainoastaan 1 tai 2 eri mikrobilääkkeelle)	
PDR	pandrug-resistant (resistentti kaikille mikrobilääkkeille)	
CPE	karbapenemaasia tuottava enterobakteeri*	<i>Enterobacteriaceae</i> *
VRSA	vankomysiiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i>	
VISA	vankomysiiniherkkyydeltään alentunut <i>Staphylococcus aureus</i>	
ESBL	laajakirjoinen β -laktamaasi	
MRSA	metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i>	
MALDI-TOF	MALDI-TOF-massaspektrometria matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) time-of-flight (TOF)	
MDR-Pseud tai MDR- <i>P.aeruginosa</i>	moniresistentti <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
MDR-ACI tai MDR- <i>Acinetobacter</i>	moniresistentti <i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i> ryhmä**
VRE	vankomysiiniresistentti enterokokki	<i>Enterococcus faecium</i> tai <i>Enterococcus faecalis</i> ***
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	
VIM	Verona integron-encoded metallo- β -lactamase	
IMP	imipenemaasi (active on imipenem)	
OXA	oksaillinaasi (oxacillin-hydrolyzing)	
CTX-M	cefotaximase (active on cefotaxime, first isolated in Munich)	
TEM	Temoneira	
SHV	sulfhydryl variable	
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	
*Käsittää periaatteessa kaikki <i>Enterobacteriaceae</i> -heimon lajit, mutta erityisesti <i>Klebsiella</i> sp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> ** <i>A. calcoaceticus</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>A. pittii</i> ja <i>A. nosocomialis</i> ***EUCAST:n suosituksen mukaan vain nämä lajit (1)		

13 Yhteenvetotaulukot

Taulukko 12. Moniresistentin mikrobikannan osoittaminen ja kantojen lähettäminen tyyppityksiin.

Toimenpide	CPE ¹	ESBL	AmpC*	MRSA	VRSA	VRE	MDR-Pseud	MDR-Aci	C. auris
Herkkyyzmääritykseen perustuva seulonta	X	X	X	X	X	X	X	X	
MALDI-TOF tai PCR/sekvensointi									X
Resistenssimekanismin molekulaarinen varmistus	X			X	X	X			
Resistenssimekanismin fenotyyppinen varmistus		X	X						X
Kanta lähetetään THL:een	X			X	X	X			X
Kanta lähetetään THL:een poikkeustapauksissa ²		X	X				X	X	

¹ *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*- ja *Klebsiella pneumoniae*, muut kannat ota yhteys THL:een

² Erikseen sovittava tilanne

Taulukko 13. Kantajuusseulonnat.

Bakteerikanta	Kantajuuden osoittaminen			
	Rikastusviljely ja sen jälkeen viljely kromogeeniselle maljalle (16 h–48 h inkubaatio)	Suora viljely kromogeeniselle maljalle (16 h–8 h inkubaatio)	Suora viljely kromogeeniselle maljalle (42 h–48 h inkubaatio)	Suora geenimonistus
CPE	ei	kyllä	ei	nopeutta vaativissa tilanteissa*
ESBL	ei	kyllä	ei	ei**
MRSA	kyllä	ei	kyllä***	nopeutta vaativissa tilanteissa*
VRE	kyllä	ei	ei	ei**
MDR-Pseud	ei	kyllä****	ei	ei**
MDR-Aci	ei	kyllä****	ei	ei**
<i>C. auris</i>	*****	*****	*****	ei**

*Vaatii lisäksi kantajuusviljelyn.

**Suorien geenimonistusmenetelmien toimivuudesta ja oikeasta käyttökohteesta ei ole riittävästi tietoa.

***Spesifiteetti heikkenee, joten pitkä inkubaatio vaatii aina lajimäärityksen.

****Viljely voidaan tehdä kromogeeniselle maljalle, mutta spesifistä värireaktiota ei ole.

***** Viljely tehdään joko rikastusviljelyn kanssa tai suoraan maljalle. Maljoja inkuboidaan maksimissaan 7 vuorokautta, minkä jälkeen voidaan vastata lopullinen negatiivinen tulos.

Liite 2. Moniresistenttien mikrobien torjunta ja lainsäädäntö

Lääkkeille erittäin vastustuskykyisillä eli moniresistenteillä (MDR) mikrobeilla tarkoitetaan sellaisia mikrobeja, joiden aiheuttamien infektioiden hoidossa tavallisesti käytetyt mikrobilääkkeet tehoavat huonosti tai ei lainkaan. MDR-mikrobien tartunnantorjuntatoimet parantavat sekä potilas- että työturvallisuutta.

1) Kunnan ja sairaanhoitopiirin kuntayhtymän sekä terveydenhuollon ja sosiaalihuollon toimintayksikön tehtävät tartuntatautien torjunnassa

MDR-mikrobien torjunta ja hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisy ovat osa tartuntatautilain määrittelemää tartuntatautien vastustamistyötä.

Tartuntatautilain 8 §:n mukaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä ohjaa ja tukee kuntia ja sosiaalihuollon ja terveydenhuollon toimintayksiköitä lääketieteellisellä asiantuntemuksellaan tartuntatautien torjunnassa, kehittää alueellisesti tartuntatautien diagnostiikkaa ja hoitoa sekä selvittää epidemioita yhdessä kuntien kanssa. Sairaanhoitopiiri varautuu poikkeuksellisten epidemioiden torjuntaan ja hoitoon sekä huolehtii hoitoon liittyvien infektioiden torjunnan kehittämisestä alueensa sosiaalihuollon ja terveydenhuollon toimintayksiköissä. Sairaanhoitopiirin kuntayhtymässä on oltava kuntayhtymään virkasuhteessa oleva tartuntataudeista vastaava lääkäri. Lain 37 §:n mukaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä ylläpitää alueellista rekisteriä lääkkeille erittäin vastustuskykyisten mikrobien kantajista näiden mikrobien esiintymisen seuraamiseksi ja niiden leviämisen ehkäisemiseksi sekä rekisteriin merkittyjen henkilöiden oman hoidon tarkoituksenmukaiseksi järjestämiseksi.

Lain 9 §:n mukaan tartuntatautien vastustamistyön järjestäminen on kunnan vastuulla. Kunnassa on oltava kuntaan virkasuhteessa oleva tartuntataudeista vastaava lääkäri. Terveyskeskuksen tartuntataudeista vastaavan lääkärin on otettava selvää epäillyn tai todetun tartuntataudin laadusta ja sen levinneisyydestä sekä ryhdyttävä tarpeellisiin toimenpiteisiin taudin leviämisen estämiseksi. Tartuntatautien vastustamistyöhön kuuluu tartuntatautien ehkäisy, varhaistoteaminen ja seuranta, epidemian selvittämiseksi tai torjumiseksi tarvittavat toimenpiteet sekä tartuntatautiin sairastuneen tai sairastuneeksi epäillyn tutkimus, hoito ja lääkinnällinen kuntoutus sekä hoitoon liittyvien infektioiden torjunta.

Lain 17 §:n mukaan terveydenhuollon ja sosiaalihuollon toimintayksikön on torjuttava suunnitelmallisesti hoitoon liittyviä infektioita. Toimet on sovitettava yhteen terveydenhuoltolain 1326/2010 8 §:ssä säädettyjen potilasturvallisuutta edistävien toimien kanssa.

Toimintayksikön johtajan on seurattava tartuntatautien ja lääkkeille erittäin vastustuskykyisten mikrobien esiintymistä ja huolehdittava tartunnan torjunnasta. Toimintayksikön on huolehdittava potilaiden, asiakkaiden ja henkilökunnan tarkoituksenmukaisesta suojauksesta ja sijoittamisesta sekä mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä.

Toimintayksikön johtajan on käytettävä apunaan tartuntatautien torjuntaan perehtyneitä terveydenhuollon ammattihenkilöitä ja sovitettava toimintansa yhteen kunnan tai kuntayhtymän toteuttamien toimien sekä valtakunnallisten hoitoon liittyvien infektioiden torjuntaohjelmien kanssa.

Kustannukset

Sosiaali- ja terveydenhuollon asiakasmaksuista annetussa laissa 734/1992 ei ole erityissäännöksiä siitä, kenelle MDR-mikrobien torjuntatoimien kustannukset kuuluvat.

Epidemiatilanteissa torjuntatoimien nopea käynnistyminen on laitoksen, kunnan ja sairaanhoitopiirin edun mukaista, jolloin kustannukset jakaantuvat ainakin aluksi osapuolten välillä toimintojen ja työn määrän mukaan. Tavoitteiden mukaisten torjuntatoimien lisäkustannuksista tulisi sopia terveydenhuollon laitosten, kunnan ja sairaanhoitopiirin kesken. Laajempaa ja pitkäkestoisempaa toimintaa varten olisi hyvä huomioida mahdolliset yllättävät muut kustannukset esimerkiksi sairaanhoitopiirin erityisvelvoitteiden rahoituksen yhteydessä tai kuntien suurten kustannusten tasausjärjestelmässä.

2) Työnantajan velvollisuudet

Työsopimuslain 55/2001 2 luvun 3 §:n ja kunnallisesta viranhaltijasta annetun lain 304/2003 14 §:n mukaan työnantajan on huolehdittava työturvallisuudesta työntekijän tai viranhaltijan suojelemiseksi tapaturmilta ja terveydellisiltä vaaroilta niin kuin työturvallisuuslaissa (738/2002) säädetään.

Työturvallisuuslaki asettaa työnantajalle velvollisuuden rajoittaa työntekijöiden altistuminen turvallisuutta tai terveyttä haittaaville tai vaarantaville biologisille tekijöille niin vähäiseksi, ettei niistä aiheudu vaaraa ja haittaa. MDR-mikrobit ovat työturvallisuuslain säännöksessä tarkoitettuja biologisia tekijöitä. Biologisten tekijöiden torjuntaan voidaan soveltaa työturvallisuuslakiin perustuvia vaarojen vähentämistä koskevia ja työsuojelun ennalta ehkäiseviä yleisiä perusperiaatteita. Lähtökohtana työntekijöiden suojelussa biologisten tekijöiden aiheuttamilta vaaroilta on, että työnantaja tunnistaa altistumisen vaaran ja arvioi riskit työntekijöiden terveydelle tai turvallisuudelle.

MDR-torjunta terveydenhuollossa pitää sisällään työpaikalla toteutettavat rakenteelliset, tekniset ja työn organisointiin liittyvät toimenpiteet sekä toisaalta työhygieniasta ja henkilökohtaisesta suojautumisesta varmistautumisen. Tärkeä merkitys on myös työnantajan velvollisuudella antaa työntekijöille tiedotusta ja opetusta biologisten tekijöiden aiheuttamasta terveysvaarasta, varotoimenpiteistä, hygieniavaatimuksista ja suojavaatetuksen ja -välineiden käytöstä.

Työturvallisuuslain nojalla annettu valtioneuvoston päätös työntekijöiden suojelemisesta työhön liittyvältä biologisten tekijöiden aiheuttamalta vaaralta (1155/1993) ja sosiaali- ja terveysministeriön päätös biologisten tekijöiden luokituksesta (921/2010) sääntelevät tarkemmin työnantajan velvollisuuksista suojata työntekijää biologisilta tekijöiltä. Molempia asetuksia ollaan parhaillaan uudistamassa.

Valtioneuvoston asetus terveystarkastuksista erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttavissa töissä (1485/2001) määrittää lähtökohtaisesti biologiset tekijät erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttaviksi tekijöiksi. Lisäedellytykseksi on asetettu, että biologisen tekijän aiheuttamana voi todennäköisesti seurata sairaus, liiallinen altistuminen tai vaara.

Työnantajan on toimittava työsuojeluyhteistoiminnassa työntekijöiden ja heidän edustajiensa kanssa biologisten tekijöiden aiheuttamaa vaaraa koskevia asioita käsiteltäessä.

3) Työntekijän velvollisuudet

Työntekijät ovat velvollisia noudattamaan huolellisesti niitä määräyksiä ja ohjeita, joita työnantaja antaa toimivaltansa mukaisesti työn suorittamisesta. Työntekijän on myös kokemuksensa, työnantajalta saamansa opetuksen ja ohjauksen sekä ammattitaitonsa mukaisesti työssään huolehdittava käytettävissään olevin keinoin niin omasta kuin muiden työntekijöiden turvallisuudesta ja terveydestä sekä noudatettava työtehtävien ja työolojen edellyttämää huolellisuutta ja varovaisuutta.

Terveystarkastus

Työnantajan kannalta työhön liittyvillä terveystarkastuksilla on merkitystä muun muassa työsuojeluun ja -turvallisuuteen liittyvien vastuunäkökohtien vuoksi ja työntekijän kannalta kyseessä on hänen oman terveytensä suojelu ja edistäminen. Työterveyshuoltolaki (1383/2001) sisältää yleisen tätä koskevan velvollisuuden ja se koskee paitsi työsuhteisia työntekijöitä, myös virkamiehiä ja viranhaltijoita. Työterveyshuoltolaki tulee sovellettavaksi myös oppilaan ja opiskelijan työhön koulutuksen yhteydessä.

Työterveyshuoltolain (1383/2001) 13 §:ssä säädetään työntekijän velvollisuudesta osallistua terveystarkastukseen. Terveystarkastukseen voidaan työterveyshuoltolain säännöksen sanamuodon perusteella määrätä joko työntekijän terveydentilan selvittämiseksi erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttavassa työssä tai työympäristössä taikka työ- tai toimintakyvyn selvittämiseksi työstä aiheutuvien, terveydentilaan kohdistuvien vaatimusten vuoksi. Työntekijä ei saa ilman perusteltua syytä kieltäytyä tällaisesta terveystarkastuksesta. Erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttavia töitä koskee asetus 1485/2001. MDR-mikrobin kantajuus ei ole kyseisessä asetuksessa tarkoitettu erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttava tekijä, eikä niistä seuraa myöskään säännöksessä tarkoitettua työstä aiheutuvaa, terveydentilaan kohdistuvaa vaatimusta.

4) MDR-mikrobiepidemia: työntekijä ja lainsäädäntö

Joskus MDR-mikrobiepidemiaa ei saada hallintaan tavanomaisin torjuntakeinoin ja epidemiologisen ja mikrobiologisen näytön perusteella potilastartunnat voidaan selittää vain työntekijöistä peräisin oleviksi.

Tällaisessa tilanteessa epidemian torjunnasta vastaava henkilö suosittelee ensisijaisesti potilaiden hoitoon osallistuvien henkilöiden käsien kunnon tarkistamista. Henkilöt, joilla todetaan merkittäviä ongelmia käsien ihon kunnossa, ohjataan työterveyshuoltoon. Mikäli tartunnat eivät tälläkään toimenpiteellä lakkaa, suositellaan seulontanäytteiden ottoa potilastyöhön osallistuvasta henkilökunnasta. Tartuntatautilaki ei kuitenkaan anna valtuuksia määrätä MDR-mikrobin kantajuuden toteamiseen otettavaksi seulontanäytettä ilman tutkittavan suostumusta. Mikäli seulontanäytteisiin päädytään, otetaan ne työterveyshuollossa, jotta salassapito toteutuu. Jos työntekijän MRSA-seulontanäytteet ovat positiiviset, tarjotaan työntekijälle mahdollisuus eradikaatiohoitoon, jonka kustannuksista vastaa työnantaja.

Tasapuolinen kohtelu ja syrjintäkielto sekä työtehtävien muutokset

MDR-mikrobit eivät ole yleisvaarallisia tartuntatauteja.

Lain 57 §:n mukaan jos yleisvaarallisen tartuntataudin leviämistä ei voida estää muilla toimenpiteillä, virkasuhteinen kunnan tartuntataudeista vastaava lääkäri voi tehdä päätöksen tautiin sairastuneen tai sairastuneeksi perustellusti epäillyn henkilön työstä, päivähoitopaikasta tai oppilaitoksesta poissaolosta yhtäjaksoisesti yhteensä enintään kahden kuukauden ajaksi. Päätös työstä, päivähoitopaikasta tai oppilaitoksesta poissaolon lopettamisesta on tehtävä heti, kun asianomainen ei ole enää tartuntavaarallinen. Virkasuhteinen kunnan tartuntataudeista vastaava lääkäri voi päättää 1 momentissa säädettyä aikaa jatkettavaksi enintään kuudella kuukaudella kerrallaan, jos edellytykset ovat edelleen olemassa.

Jos 55 §:n 2 momentissa ja 56 §:n 2 momentissa tarkoitettussa työssä tai tehtävässä olevan henkilön on todettu tai voidaan perustellusti epäillä aiheuttavan muun kuin yleisvaarallisen tartuntataudin leviämistä, hänen työstä poissaolostaan voidaan tehdä päätös lain 57 §:n 1 ja 2 momentin mukaisesti.

Lain 82 §:n mukaan henkilöllä, joka tartuntataudin leviämisen estämiseksi on määrätty olemaan poissa ansiotyöstään, eristettäväksi tai karanteeniin, on oikeus saada ansionmenetyksen korvaamiseksi tartuntatautipäivärahaa siten kuin sairausvakuutuslaissa (1224/2004) säädetään.

Jos MDR-mikrobin kantaja epidemiatilanteissa aiheuttaa tartuntojen leviämisaaran, hänet voidaan siirtää toisiin tehtäviin.

Työntekijän työvelvollisuuden alaan kuuluvat ne tehtävät, joista hän on työsopimuksellaan sopinut. Työnantaja voi direktio-oikeuteen perustuvilla määräyksillään muuttaa työntekijän työtehtäviä ainakin väliaikaisesti, kunhan muutosta ei ole pidettävä olennaisena. Pääsääntöisesti MDR-mikrobilla kolonisoituneet työntekijät voivat jatkaa omissa työtehtävissään samoin edellytyksin kuin muutkin työntekijät: ei käsien iho-ongelmia, ei hengitystieinfektiota eikä ripulia. Esim. MRSA-kantajuus ei ole myöskään peruste palvelussuhteen päättämiseksi.

Palvelussuhdelaeissa on säädetty työntekijöiden tasapuolisesta kohtelusta ja syrjintäkiellosta. Työnantajan on kohdeltava työntekijöitä tasapuolisesti, jollei siitä poikkeaminen ole viranhaltijoiden tai työntekijöiden tehtävät ja asema huomioon ottaen perusteltua. Yhdenvertaisuudesta ja syrjinnän kiellosta säädetään yhdenvertaisuuslaissa (1325/2014). Erilainen kohtelu työsuhteessa ja julkisoikeudellisessa palvelussuhteessa sekä työharjoittelussa ja muussa vastaavassa toiminnassa samoin kuin työhön tai palvelukseen otettaessa on oikeutettua, jos kohtelu perustuu työtehtävien laatuun ja niiden suorittamista koskeviin todellisiin ja ratkaiseviin vaatimuksiin ja kohtelu on oikeasuhtaista oikeutettuun tavoitteeseen pääsemiseksi (YVL 12 §). Jos työnantaja tekee työturvallisuuslain perusteella työjärjestelyjä työntekijän terveydentilan perusteella, esim. MDR-mikrobin kantajuuden perusteella, tämä ei ole syrjintää terveydentilan perusteella.

Moniresistentin mikrobien kantajuuden korvaaminen ammattitautina

Vuoden 2016 alusta tuli voimaan uusi työtapaturma- ja ammattitautilaki (459/2015). Lain 26 §:ssä säädetään ammattitaudista. Ammattitaudin käsite säilyy siinä nykyisellään, mutta altistumisolosuhteet on kirjattu aiempaa yksityiskohtaisemmin. Ammattitaudilla tarkoitetaan sairautta, joka on todennäköisesti pääasiallisesti aiheutunut työntekijälle altistumisesta fyysikaaliselle, kemialliselle tai biologiselle tekijälle 26 §:n 1 momentissa tarkoitetuissa olosuhteissa. Vaikka laissa sairautta ei ole tarkemmin määritetty, lähtökohtana ammattitautien korvaamisessa on lääketieteellinen sairauden käsite. Siksi myös biologisen tekijän (bakteerin) aiheuttaman MDR-mikrobikantajuuden korvattavuutta arvioitaessa lähtökohtana on lääketieteellinen sairauden käsite. Sairaudella voidaan tarkoittaa kliinisesti todettavaa tautia tai ylipäätään lääketieteellisin menetelmin todennettavissa olevia haitallisia muutoksia tai oireita henkilön elimistössä. Mikäli MDR-mikrobikantajuus ei aiheuta edellä tarkoitettua sairautta, siitä ei makseta korvausta. MDR-mikrobikantajalla voidaan todeta esim. ihosairaus, jolloin siitä voi saada korvauksen, jos ihosairaus on työperäinen.

5) Potilaan oikeus saada korvausta moniresistentin mikrobien tartunnasta

Oireeton MDR-mikrobin kantajuus ja siitä mahdollisesti aiheutuvat kustannukset eivät ole potilasvahinkolain (585/1986) mukaisesti korvattavia. MDR-mikrobi-infektioista voidaan kuitenkin suorittaa korvausta potilasvahinkolain mukaan samojen periaatteiden mukaan kuin muistakin infektioista. Potilasvahinkolain 2 §:n 3 kohdan perusteella korvausta suoritetaan henkilövahingosta, jos on todennäköistä, että se on aiheutunut tutkimuksen, hoidon tai muun vastaavan käsittelyn yhteydessä alkaneesta infektiosta, jollei potilaan ole siedettävä vahinkoa ottaen huomioon infektion ennakoitavuuden, aiheutuneen vahingon vakavuuden, käsiteltävänä olevan sairauden tai vamman laadun ja vaikeusasteen sekä potilaan muu terveydentilan. On oltava todennäköistä, että infektio on alkanut hoidon yhteydessä, jotta se olisi korvattava. Taudinaiheuttajan alkuperällä ei ole siinä mielessä merkitystä, onko se potilaan omasta kehosta vai jostakin muualta.

Liite 3. Potilasohjeet

Potilasohjeet löytyvät Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen verkkosivuilta osoitteesta <https://thl.fi/fi/web/in-fektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o>

Candida auris

CPE

ESBL

MRSA

VRE eli vankomysiiniresistentti enterokokki